

Міністерство освіти і науки України
Національний технічний університет
«Харківський політехнічний інститут»

Жирнова С.В., Овсяннікова Т.О., Сінкевич І.В.,
Школьнікова Т.В., Тульська А.Г.

ОСНОВИ ТОНКОГО ОРГАНІЧНОГО СИНТЕЗУ

Навчальний посібник

для спеціальності
161 «Хімічні технології та інженерія»

Рекомендовано Вченою радою НТУ «ХПІ»

Харків
НТУ «ХПІ»

2019

УДК 66:547(075)

О 75

Рецензенти:

Г.Г. ТУЛЬСЬКИЙ докт. техн. наук, проф.,
хавідувач кафедри технічної електрохімії

В.А. РУДНЕВ, канд. техн. наук, доц.,
науковий співробітник ХНДІСЕ ім. М.С. Бокаріуса

Рекомендовано Вченою радою Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» як навчальний посібник для студентів, аспірантів та інженерно-технічних працівників спеціальності «Хімічні технології та інженерія»,
протокол № 2 від 17.05.2019 р.

О 75 Основи тонкого органічного синтезу / С.В. Жирнова, Т.О. Овсяннікова,
І.В.°Сінкевич, Т.В.°Школьнікова, А.Г.°Тульська – Харків: НТУ «ХПІ», 2019. –
163 с.

ISBN

У посібнику викладено загальна методологія тонкого органічного синтезу та розглянуті області його використання на прикладах синтезу лікарських, духмяних, харчових і смакових речовин, засобів захисту рослин, барвників, матеріалів для фотографії і волокон.

Для студентів усіх форм навчання спеціальності 161 «Хімічні технології та інженерія».

Посібник може бути корисний для викладачів, аспірантів, працівників хімічної промисловості, а також для всіх, хто цікавиться розглянутими проблемами.

Друкується як навчальний посібник за рішенням Вченої ради навчально-наукового інституту хімічних технологій та інженерії НТУ «ХПІ», протокол № 6 від 22.01.2019 р.

УДК 66:547(075)

О 75

ISBN

С.В. Жирнова, Т.О. Овсяннікова,
І.В.°Сінкевич, Т.В.°Школьнікова,
А.Г.°Тульська, , 2019 р.

Зміст

Вступ.....	4
Загальна методологія тонкого органічного синтезу	5
1. Лікарські речовини	13
1.1. Протимікробні засоби	16
1.2. Протипухлинні препарати	42
1.3. Нейрофармакологічні препарати	50
2. Запахні речовини	116
3. Харчові та смакові речовини	123
4. Засоби захисту рослин	127
5. Барвники	138
6. Матеріали для фотографічних процесів	148
7. Природні волокнисті матеріали	154
8. Детергенти	156

Вступ

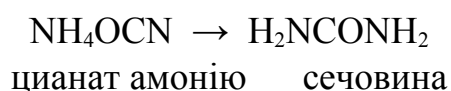
Тонкий органічний синтез став невід'ємною частиною хімічної технології.

Традиційними областями використання тонкого органічного синтезу є виробництва барвників, лікарських і запашних речовин. У більш пізні роки застосування тонкого органічного синтезу значно розширилося. Сформувалася потреба в продуктах тонкого органічного синтезу для отримання кінофотоматеріалів і засобів захисту рослин.

В даний час розширюється асортимент продуктів тонкого органічного синтезу в харчовій промисловості, відкриваються шляхи використання методів тонкого органічного синтезу для отримання аналогів деяких природних волокон. З розвитком біотехнології тонкий органічний синтез використовують для відтворення структур генетичного апарату; в зв'язку з цим виникли нові аспекти забезпечення надійного виділення в індивідуальному стані складних органічних речовин.

Відмінними рисами тонкого органічного синтезу в порівнянні з основним органічним синтезом є: складність об'єктів синтезу, багатостадійність отримання цільових речовин, необхідність ретельного очищення, порівняно невеликі обсяги їх виробництва, великий асортимент і висока вартість продуктів синтезу. Зазвичай цю галузь промисловості називають «малотоннажною хімією».

Початок органічного синтезу поклав перший синтез сечовини (Ф. Велер; 1824 р.):



У наступні роки були здійснені синтези аніліну (Н.Н. Зінін, 1842 р.), оцтової кислоти (Г. Кольбе, 1845 р.), жирів (М. Вертіло, 1854 р.), цукристих речовин (А.М. Бутлеров, 1861 р.).

У другій половині XIX ст. і початку XX ст. сформувалася загальна теорія будови органічних сполук, засновником якої був видатний російський вчений А.М. Бутлеров. Вона послужила основою для спрямованого розвитку синтезу складних органічних речовин.

Вперше синтетичні органічні речовини знайшли застосування в медицині і текстильній промисловості. Вже в кінці XIX в. були отримані синтетичні лікарські препарати і барвники; тим самим були закладені основи для створення хіміко-фармацевтичної промисловості і виробництва барвників. Особливо великий розвиток отримав тонкий органічний синтез в середині XX в. У цей період були синтезовані основні представники природних речовин (алкалоїди, вітаміни, антибіотики та ін.), Причому багато з розроблених синтезів були доведені до промислового впровадження, і на їх основі виникла сучасна хіміко-фармацевтична промисловість.

Пізніше був здійснений синтез окремих представників і фрагментів білків, нуклеїнових кислот, ліпідів, вуглеводів. Це дозволило не тільки встановити будову, але і пояснити функціональну активність біомолекул. Паралельно з розвитком тонкого органічного синтезу був закладений фундамент нового підходу до отримання складних органічних сполук, заснований на використанні мікроорганізмів, а також культур тканин, - біотехнології. Поєднання методів органічного і біологічного синтезів дозволяє отримувати раніше практично недоступні складні органічні речовини.

Загальна методологія тонкого органічного синтезу

Методи, використані в тонкому органічному синтезі, забезпечують отримання складних органічних сполук з простіших попередників. Для промислового виробництва продуктів тонкого органічного синтезу дуже важливо знайти найбільш зручний, безпечний і дешевий спосіб отримання таких попередників. В основу вибору повинні бути покладені знання про механізми хімічних реакцій, властивості використаних з'єднань і раціональних методах їх очищення. Зазвичай в кожному синтезі можна виділити чотири частини:

- 1) вибір джерела сировини (з'єднань-попередників);
- 2) розробка хімічної схеми синтезу;
- 3) вибір методу очищення цільового з'єднання;
- 4) ідентифікація цільового з'єднання.

Джерела сировини. Одним з визначальних моментів в синтезі є правильний вибір джерела сировини.

Найбільш важливими джерелами сировини є продукти первинної переробки вугілля, нафти і природного газу. Так, при хімічній переробці вугілля отримують ароматичні вуглеводні (бензол, толуол, ксилол, нафталін) і газоподібні оксиди вуглецю. При крекінгу і риформінгу нафти отримують аліфатичні, ациклічні, ароматичні та гетероциклічні вуглеводні, з природного газу - метан, етан, пропан, бутан, пентан, гексан, вищі парафіни.

Наступні перетворення первинних продуктів вугле-, нафто- і газопереробки призводять до таких речовин, як спирти, феноли, альдегіди, кетони, кислоти. Дуже важливий внесок в сировинну базу внесло виробництво синтез-газу, з якого отримують метанол, вищі вуглеводні (синтез Фішера - Тропша). З монооксиду вуглецю отримують фосген, мурашину кислоту, з метану - ціановодородну кислоту, сірковуглець і хлорпохідні.

Багато синтезів сполук-попередників засновані на використанні ацетилену, який в свою чергу отримують з дикарбиду кальцію термоокислювальним піролізом метану або крекінгом вуглеводнів рідких нафтових фракцій.

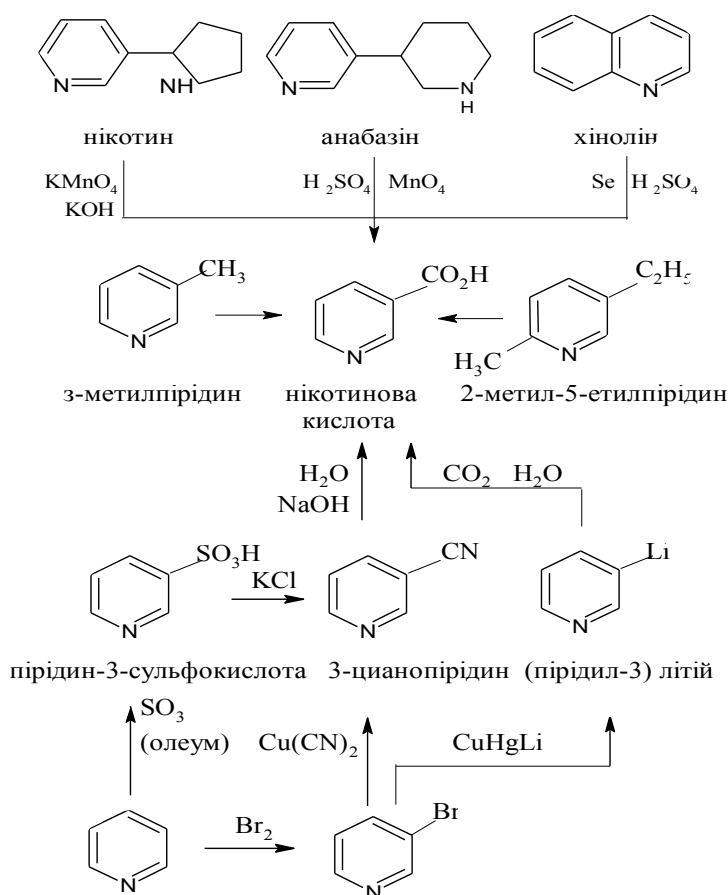
Більш складні вихідні сполуки отримують переробкою сільськогосподарської, лісохімічної і мікробіологічної сировини (жири, масла, крохмаль, білки і т. д.). Доступність і вартість одного і того ж виду сировини може змінюватися з плином часу внаслідок різних причин, тому при розробці нових синтезів важливо враховувати прогнози по виробництву з'єднань-попередників.

Розробка хімічної схеми синтезу. Найбільш складним є створення хімічної схеми отримання речовини. Зазвичай починають з розгляду структури цільового з'єднання і аналізу відомих хімічних реакцій, які можуть

привести до нього, виходячи з більш простих сполук-попередників. При цьому можливі дві принципово відмінні одна від одної ситуації. Якщо метод синтезу цільового з'єднання не відомий, в цьому випадку основне завдання полягає в підборі хімічної реакції або поєднання декількох хімічних реакцій, які можуть привести до даного з'єднання. Якщо ж можливі кілька схем синтезу, то задача зводиться до вибору найбільш раціонального шляху. Природно, що в першому випадку завдання більш важке і синтез не завжди закінчується успішно.

Розглянемо на конкретному прикладі синтезу нікотинової кислоти (вітаміну РР) рішення цих двох завдань.

Нікотинова кислота є піридинкарбоною-3 (β-піридинкарбоною) кислотою. Перший синтез нікотинової кислоти був здійснений з нікотину (алкалоїд тютюну) з використанням реакції окислення. Це найбільш очевидний шлях, оскільки вихідна сполука містить піридинове кільце і замісник в положенні 3, який може бути окиснен. Аналогічним шляхом нікотинова кислота була отримана з алкалоїду анабазину (виділяється з рослини *Anabasis aphylla*). Однак ці способи не могли бути покладені в основу промислового отримання нікотинової кислоти, оскільки обидва алкалоїди є сильними отрутами, а їх кількості, що видобуваються з рослинної сировини, невеликі.



Згодом були піридин 3-бромпіридин здійснені синтези з піридину шляхом введення в нього таких замісників, як сульфо-група і бром. Сульфо-

групу заміняли на ціаногрупу, яку потім омилювали до карбоксильної групи. Перехід від 3-бромпіридину в ніотинову кислоту здійснений через літієве похідне з введенням карбоксильної групи дією CO_2 і H_2O . Обидва синтезу є багатостадійними, що знижує загальний вихід ніотинової кислоти.

Більш перспективними виявилися синтези, засновані на окисленні алкілпіридинів - 3-метілпіридину (β -ПІКОЛО) і 2-метил-5-етил-піридину, а також хіноліну. При окисненні р-піколіну перманганатом калію в лужному середовищі вихід ніотинової кислоти становить 77%; в більш жорстких умовах можливе збільшення виходу до 92%.

При виборі промислового способу синтезу необхідно враховувати доступність реагентів, їх вартість, склад продуктів, що утворюються, можливість утилізації відходів. При використанні реакції окислення більш кращі каталітичні методи.

При синтезі більш складних речовин труднощі зростають. Особливо складні синтези оптично активних речовин.

Все різноманіття хімічних перетворень, з якими доводиться мати справу в процесах тонкого органічного синтезу, можна об'єднати в кілька груп, кожна з яких характеризується загальними прийомами проведення хімічних реакцій:

- 1) перетворення наявних в молекулі замісників;
- 2) введення нових замісників;
- 3) елімінування замісників;
- 4) циклізація;
- 5) перегрупування;
- 6) проведення регіо- і енантіоселективних реакцій.

У межах кожної групи зазвичай використовують кілька типових процесів. Так, при перетвореннях наявних замісників широко застосовують реакції окислення, відновлення і конденсації, для введення нових замісників - реакції галогенування, сульфування, нітрування, нітרוзування, алкілування і ацилювання.

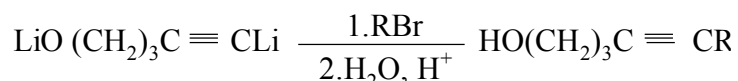
З реакцій елімінування, зазвичай використовуваних для утворення ненасичених зв'язків, найбільш часто застосовують реакції видалення галогенів, галогеноводнів (реакції Зайцева), розщеплення четвертинних амонієвих основаній (реакція Гофмана). Для побудови циклічних систем використовують реакції конденсації, що протікають зазвичай з виділенням води, спиртів, галогеноводнів і інших з'єднань або шляхом розкриття ненасичених зв'язків (реакція Дільса - Альдера, синтези на основі ацетилену і ін.).

Перегрупування дозволяють отримувати з'єднання з певним розташуванням замісників (перегрупування Клайзена, пінаколінове перегрупування і ін.), зменшувати число вуглецевих атомів в молекулі

(перегрупування Гофмана, Курциуса, Лоссеня) або нарощувати вуглецевий ланцюг (перегрупування Вольфа в реакції Арндта - Ейстерта).

Проведення регіо- і енантіоселективних синтезів досягається шляхом спрямованого впливу на певні реакційні центри підбором відповідного реагенту, умов реакції або зміни механізму реакції.

Регіоселективністю називають переважне протікання реакції по одному з декількох можливих реакційних центрів молекули. Наприклад, алкілювання ділітієвого похідного пентін-4-олу в рідкому аміаку протікає регіоселективно, виключно по атому вуглецю:



Енантіоселективністю називають переважне утворення в процесі реакції одного енантіомеру. Енантіомери - це стереоізомери, які ставляться один до одного як несиметричний предмет до свого дзеркального зображення. Вони обертають площину поляризованого променя в протилежні сторони, але на один і той же кут. Найбільш часто в тонкому органічному синтезі використовують з'єднання з хіральним атомом вуглецю, що має чотири різних замісників. У такого атома відсутні елементи симетрії і його називають також асиметричним.

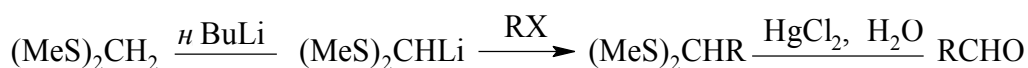
Якщо при синтезі утворюється молекула з хіральним атомом вуглецю, то отримують суміш енантіомерів (1: 1), які зазвичай виділяються у вигляді рацемічної сполуки. Для отримання чистого енантіомеру необхідно розщеплення рацемічної сполуки; вихід енантіомеру не може перевищувати 50%. Тому завжди приваблива ідея отримання енантіомеру шляхом асиметричного синтезу (спрямоване отримання одного енантіомеру). На жаль, поки відомі тільки деякі приклади таких синтезів, що мають промислове застосування. Найбільш часто ефект асиметричного синтезу досягається в результаті застосування оптично активних каталізаторів.

При розробці хімічної схеми синтезу потрібно розглянути велике число варіантів, тому для цієї мети доцільно використовувати ЕОМ.

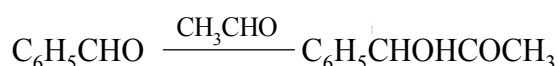
Планування і пошук шляхів синтезу органічних сполук за допомогою ЕОМ отримало назву комп'ютерного синтезу (КС). Перша програма комп'ютерного синтезу була запропонована в 1969 р Е. Корі і У. Уіпке. У наступні роки було створено низку програм, які дозволяють здійснювати комп'ютерний синтез, ґрунтуючись на різних описах структури з'єднань і хімічних реакцій, обраних в якості основних критеріїв для програмування.

При розробці хімічної схеми синтезу необхідно також звернути увагу на використання «синтонів». Під «синтонами» розуміють такі реагенти, які можуть бути використані для введення в молекулу певних груп. Так «карбонільними синтонами» називають з'єднання, які дозволяють ввести оксогрупу через наявність в їх структурі еквіваленту форміл-катіону, який

проявляється в кінцевому результаті реакції. Прикладами таких синтонів є тіоацеталі:

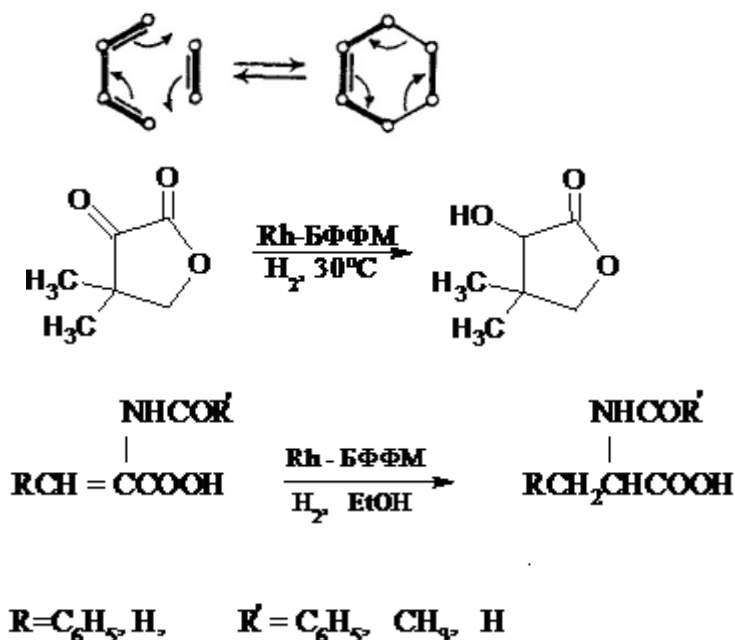


Особливим завданням тонкого органічного синтезу є синтез хіральних сполук, потреба в яких стає дедалі більше. Традиційний спосіб поділу рацемічних сполук на енантіомери технологічно не вигідний. Тому прагнуть замінити синтез рацемічних сполук синтезом певного енантіомеру. У деяких випадках цього можливо досягти, застосовуючи мікроорганізми або інші клітинні структури. Так, конденсація бензальдегіду з ацетальдегідом в присутності дріжджів дає хіральний ацілоін:

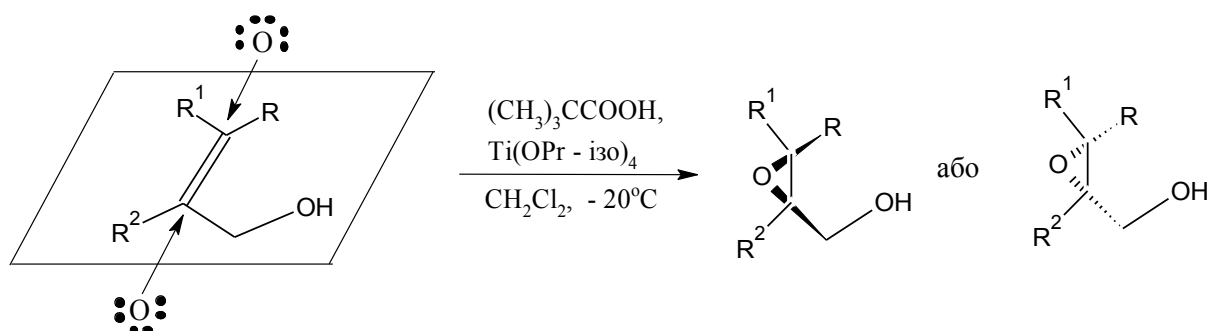


Перспективним видається шлях з використанням каталізаторів з хіральними лігандами.

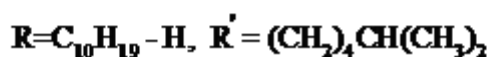
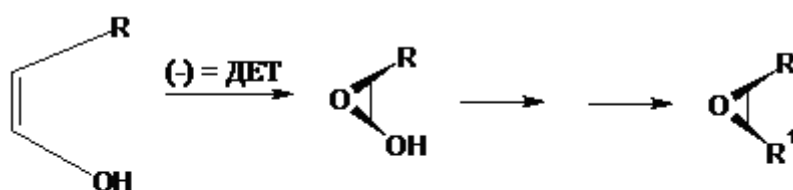
Енантіомерно чисті каталізатори, такі як комплексні сполуки родію, можна використовувати багаторазово. В органічному синтезі знайшли застосування (2S, 4S) -1-трет-бутоксикарбоніл-4-дифенілфосфіно-2-дифенілфосфінометилпірролідін (БФФМ) і (2S, 4S) -4-діфенілфосфіно-2-дифенілфосфінометилпірідін (ФФМ). Так, наприклад, за допомогою такого каталізатора здійснений синтез (R) - (-) - пантолактону - проміжного з'єднання в синтезі коферменту А, а також асиметричний синтез амінокислот і їх похідних:



Цікавий підхід до отримання хіральних епоксидів запропонований К. Шарплесс. При окисленні ненасичених сполук в присутності D - (-) - або L - (+) - діетилтартрату (ДЕТ) вдається приєднати кисень тільки з одного боку молекули (зверху чи знизу відповідно):



Запропонований метод знайшов застосування при отриманні багатьох природних сполук, наприклад в синтезі (+) -діспарлур - феромону губкопряду (*Lymantria dispar*):



Вибір методу очищення цільового з'єднання. Отримані цільові сполуки як правило можуть містити різні домішки. Тому на заключних стадіях синтезу завжди проводять очистку з'єднання. Для рідких сполук використовують перегонку, ректифікацію, молекулярну дистиляцію. Кристалічні сполуки піддають кристалізації з розчинників. Іноді застосування перерахованих вище методів недостатньо і потрібно хроматографічне очищення. Найбільш часто використовують колонну хроматографію на твердих адсорбентах, елюючи речовину спеціально підібраним розчинником або системою розчинників, а також іонообмінну хроматографію. У найбільш складних випадках, коли в суміші містяться близькі за властивостями речовини, використовують препаративні варіанти газорідинної або вискоєфективної рідинної хроматографії, а також афінну хроматографію.

Ідентифікація цільового з'єднання. Отримані сполуки характеризуються такими фізико-хімічними константами: т. пл або т. кип, n_D^{20} , $[\alpha]_D^{20}$ (для оптично активних сполук). Індивідуальність з'єднання контролюється хроматографічними методами [ТШХ, ГРХ, ВЖХ, електрофорез (якщо речовина має полярні групи)].

Структура цільового з'єднання підтверджується спектральними методами [УФ, ІЧ або КР, ЯМР (^1H , ^{13}C , ^{31}P , F)], методом мас-спектроскопії,

рентгеноструктурним аналізом. Іноді необхідний аналіз на функціональні групи і визначення елементного складу.

При виробництві продуктів тонкого органічного синтезу зазначені характеристики вносять до технічних умов.

Ряд продуктів необхідно випускати в формах, придатних для використання їх споживачем (наприклад, лікарська форма для медичних і ветеринарних препаратів, спеціальні форми для засобів захисту рослин).

Після розробки принципової хімічної схеми отримання цільового з'єднання проводиться технологічне опрацювання, в результаті якого зазвичай вдається спростити або уніфікувати окремі стадії, передбачити повторне використання розчинників, води, знизити до мінімуму кількість відходів. В ідеалі необхідно прагнути до створення замкнутого технологічного процесу як найбільш екологічно чистого.

1. Лікарські речовини

Багато лікарських препаратів відносяться до групи ксенобіотиків. Однак відома терапевтична дія таких фізіологічно активних речовин, як вітаміни, амінокислоти, ліпіди, гормони і інші речовини, що утворюються в організмі людини.

Лікарським препаратом є біологічно активна речовина ендо- або екзогенної природи, законодавчо дозволене для профілактики і лікування захворювань людини.

Терапевтичний ефект від лікарського препарату як правило має дозозалежний характер. Дози, в яких лікарський препарат надає терапевтичну дію, називають терапевтичними (лікувальними), дози, що викликають токсичні явища або отруєння - токсичними, а дози, що викликають смертельний результат - летальними (letum - смерть). Найбільш характерною величиною, визначаючи токсичність хімічної речовини, в тому числі і лікарського препарату, є доза, що викликає при одноразовому введенні за фіксований період часу загибель 50% тварин в групі. Цю величину, що характеризує токсичність речовини (препарату), називають DL_{50} (dosis letalis media). Діапазон доз між терапевтичною і токсичною називають «терапевтичною широтою», або «широтою терапевтичної дії».

Для лікарських препаратів необхідна всебічна перевірка на різні види їх впливу на організм (гостра токсичність, хронічна токсичність, тератогенність – вплив на плід, мутагенність, канцерогенність та ін.). При цьому вивчають фармакокінетику і фармакодинаміку лікарських речовин.

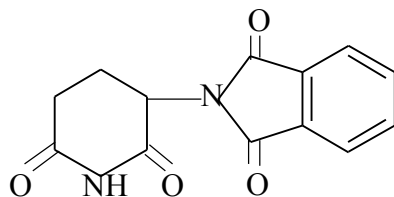
Під терміном фармакокінетика розуміють долю речовини в організмі. Фармакокінетичні дослідження включають вивчення всмоктування, розподілу речовини в тканинах і органах, біотрансформації (або метаболізму) і виведення з організму. Вивчення цих різних фаз дії препарату може бути здійснено за допомогою фізичних, хімічних і біологічних методів, а також шляхом безпосереднього визначення фармакодинамічної активності речовини.

Під терміном фармакодинаміка розуміють вивчення змін, викликаних лікарським препаратом у функціях організму, чи залишаються вони незмінними або порушуються.

Досліджують також метаболізм препарату в організмі і дію метаболітів на органи і тканини. Іноді метаболіти активніші, ніж вихідна речовина; наприклад, 1 і 25-гідроксипохідних вітаміну D_3 , його метаболіти - значно активніше самого вітаміну.

Строгий контроль необхідний також для виявлення віддалених наслідків дії препарату на організм людини. Відома, наприклад, сумна історія з препаратом талідомід (контерган), випущеним в 1957 р фірмою Grunental

(ФРН); через чотири роки після застосування було виявлено його шкідливу дію на потомство. В результаті препарат був знятий з виробництва, а фірма залучена до судової відповідальності.



талідомід

У зв'язку з великим обсягом фармакологічних досліджень і необхідністю вивчення віддалених наслідків для отримання рекомендації на використання того чи іншого лікарського препарату потрібно 5-10 років. Для кожного препарату і його лікарської форми розробляється фармакопейна стаття із зазначенням реакцій на справжність і методів кількісного визначення речовини в препараті.

Класифікація лікарських препаратів. Сувору класифікація лікарських препаратів пов'язана з певними труднощами. Існуюча в даний час медична класифікація заснована на спрямованості фармакологічної активності цих препаратів (психотропні, серцево-судинні, гормональні, протиракові, антибактеріальні, противірусні та ін.). Відповідно до неї всі лікарські препарати ділять на три великі групи: хіміотерапевтичні агенти, нейрофармакологічні агенти і речовини, що діють на регуляторні механізми (метаболічні, гормональні та імунологічні). Звичайно, всі лікарські препарати можна розглядати як метаболічні в широкому сенсі цього слова, оскільки вони впливають на біологічні процеси.

Препарати першої групи призначені для знищення «паразитів» (віруси, бактерії, гриби, найпростіші, гельмінти і пухлинні клітини). Препарати другої групи діють на центральну і (або) периферичну нервові системи, безпосередньо взаємодіючи з рецепторами через нейротрансмітери або по менш специфічним механізмам, як, наприклад, в разі місцевих або загальних анестетиків. До третьої групи відносяться речовини, що діють на ферментативні і імунні процеси, а також речовини з гормональною або антигормональною активністю. Природно, що така класифікація умовна, оскільки нерідко спостерігається перекривання сфер дії. Нерідко хіміотерапевтичні агенти виявляються інгібіторами ферментів, а антигельмінтні препарати блокують нервово-м'язову передачу.

В межах цих трьох великих груп виділяють більш вузькі групи. Наприклад, в групі хіміотерапевтичних агентів розрізняють протитуберкульозні, протималярійні, протиглисні (антигельмінтні) препарати та ін., в групі нейрофармакологічних препаратів - препарати для наркозу, снодійні, психотропні препарати та ін.

Поряд з медичною класифікацією існує хімічна класифікація, в основу якої покладено хімічну будову речовини. При такій класифікації в одній групі виявляються препарати різної дії. Так, серед сульфаніламідних препаратів є антибактеріальні, протидіабетичні, антиподагричні, противолепрозні препарати.

Зазвичай буває важко триматися в межах тільки однієї класифікації і як правило їх використовують одночасно.

Перетворення лікарських препаратів в біологічних системах. Лікарський препарат, потрапляючи в організм, зазнає ряд перетворень на шляху до мішені його дії. Біологічні системи активно взаємодіють з лікарськими препаратами.

Взаємодія може відбуватися у водному середовищі (біологічні рідини) або в ліпофільному середовищі (біологічні мембрани). Тому при розробці відповідних лікарських форм необхідно враховувати фактор середовища. Зазвичай прагнуть отримати водорозчинні препарати, але в останні роки знаходять застосування солюбілізовані і ліпосомальні форми, які найбільш зручні для взаємодії з мішенню в ліпофільному середовищі.

При розробці лікарських препаратів намагаються домогтися найбільшої селективності дії, оскільки в іншому випадку можливі небажані побічні реакції. Селективність визначається хімічною структурою взаємодіючих речовин. При розгляді структури враховують просторову структуру, електронні фактори і можливість взаємодії з оточенням (сольватація, гідратація, внутрішньо-молекулярні взаємодії). Вивчення молекулярної структури речовини і встановлення співвідношень між структурою та активністю є найважливішим завданням медичної хімії.

Дія лікарського препарату складається з трьох стадій.

1) Проникнення лікарського препарату в місце розташування мішені. Під загальною назвою «мішень» розуміють акцептори, рецептори, ферменти, клітинні органели, клітини, тканини, органи, функціональні системи.

2) Розпізнавання мішені і хімічну взаємодію з нею за принципом афінності (спорідненості).

При цьому лікарський препарат може виступати в ролі ліганда, активатора або субстрату в залежності від функціонального призначення з'єднання, на яке він діє. Вибірковість дії визначається регіо- і стереоселективністю ліганда або субстрату.

3) Активація мішені в результаті структурних змін шляхом взаємодії її з лікарським препаратом, утворення метаболітів або взаємодії з іншими біологічними речовинами, іншими, ніж рецептор або фермент, що призводить до фармакодинамічної відповіді.

При синтезі лікарських препаратів необхідно враховувати ті вимоги, які пред'являються до них медициною.

Хіміотерапевтичні препарати

Найбільш часто причиною захворювання людини і тварин є проникнення в організм хвороботворних збудників (вірусів, мікробів, грибків, найпростіших, гельмінтів), а також переродження нормальної клітини в ракову. Для лікування таких захворювань використовують лікарські препарати, що діють на хвороботворного збудника або ракову клітину. Залежно від того, на який збудник діє препарат, розрізняють протимікробні, протипаразитарні, противірусні, протигрибкові препарати і препарати для лікування злоякісних утворень (протипухлинні препарати).

У цьому розділі розглянуто кілька найбільш важливих груп лікарських препаратів, що використовуються при лікуванні інфекційних захворювань.

1.1. Протимікробні засоби

Асортимент наявних в даний час протимікробних препаратів досить широкий, що дозволяє лікувати практично всі захворювання, викликані бактеріями.

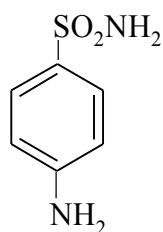
Бактерії відповідно до запропонованої Грамом систематиці діляться на два класи: грампозитивні бактерії, які забарвлюються в синій колір сумішшю барвника кристалічного фіолетового з йодом (реактив Грама), і грамнегативні бактерії, що не фарбуються реактивом Грама.

Грамнегативні бактерії більш стійкі до антибактеріальних препаратів, ніж грампозитивні, і для боротьби з ними необхідні більш сильнодіючі препарати.

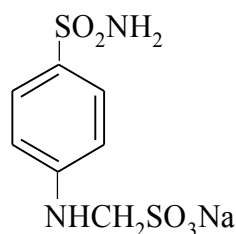
Існує проблема, пов'язана з виробленням резистентності у бактерій до лікарських препаратів. У цих випадках використовують поєднання двох лікарських препаратів з різними механізмами дії. Найбільш ефективними антибактеріальними препаратами є сульфаніламідні препарати і антибіотики.

Сульфаніламідні препарати. Сульфаніламідні препарати були введені в медичну практику в 30-ті роки минулого століття як ефективні засоби проти стрептококових і стафілококових інфекцій.

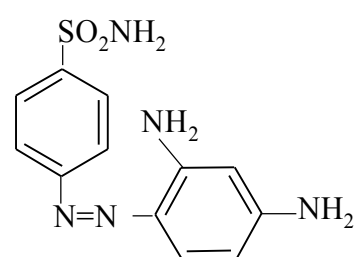
Головний представник сульфаніламідних препаратів - білий стрептоцид (п-амінобензолсульфонамід) (1). Водорозчинна форма білого стрептоциду - *n*-сульфамоілфеніламінометансульфонат натрію (2) був виділений як метаболіт червоного стрептоциду (пронтозіла). Червоний стрептоцид виявився досить токсичною речовиною і в даний час виключений зі списку медикаментів.



білий стрептоцид (1)

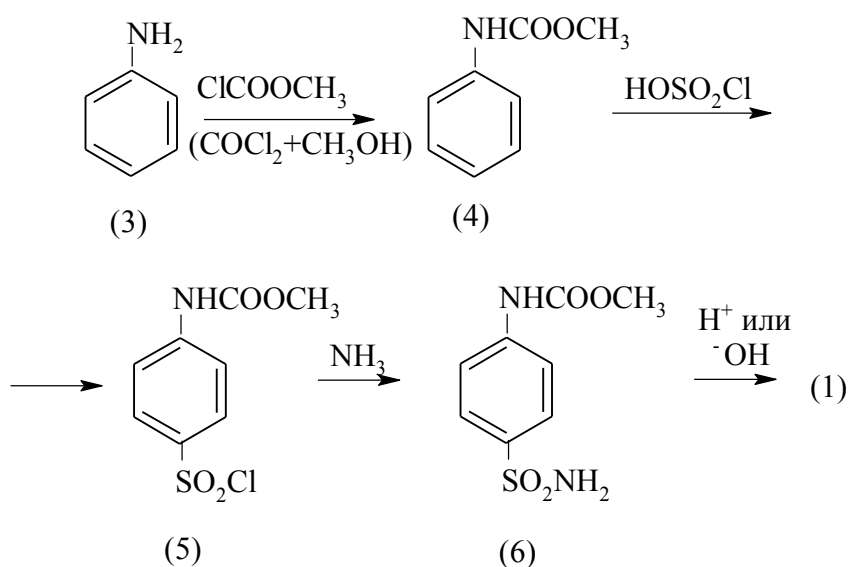


(2)



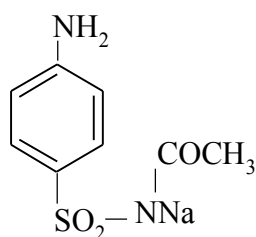
червоний стрептоцид

Синтез білого стрептоциду здійснюють за схемою:

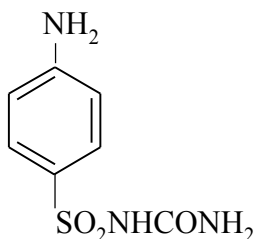


Вихідним з'єднанням в синтезі є анілін (3), з якого отримують метілкарбанілат (4) (для захисту аміногрупи). Потім з'єднання (4) вводять в реакцію з хлорсульфоною кислотою. Отриманий сульфонілхлорид (5) обробляють аміаком і потім видаляють захисну групу дією кислоти або лугу на сульфонамід (6).

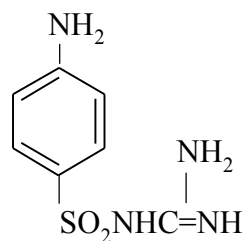
У наступні роки список сульфаніламідних препаратів був значно розширений за рахунок модифікації сульфонамідної групи, що дозволило отримувати препарати з більш цілеспрямованою дією. Так, сульфацил-натрій (альбуцид) широко застосовується для лікування очних хвороб; уросульфан ефективний при інфекціях сечових шляхів; сульгін використовують головним чином для лікування інфекційних захворювань шлунково-кишкового тракту.



альбуцид

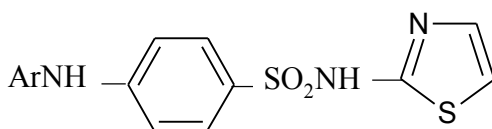


уросульфан



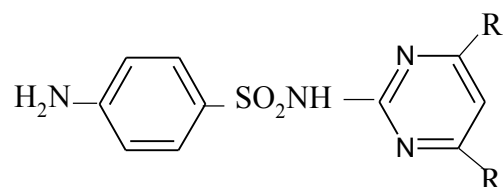
сульгін

Ряд сульфаніламідних препаратів отримано шляхом введення в сульфонамідну групу залишків гетероциклічних сполук. До таких препаратів належать норсульфазол, сульфазин, сульфадимезин, етазол, сульфадіпідазин (кінекс), сульфамонетоксин, сульфадиметоксин (мадрібон), сульфален (келфізин), фталазол, салазопідазин і салазодиметоксин. Деякі з них містять замісники і у аміногрупи.



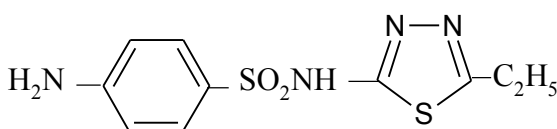
норсульфазол; Ar = H

фталазол; Ar = COC₆H₄COOH-o

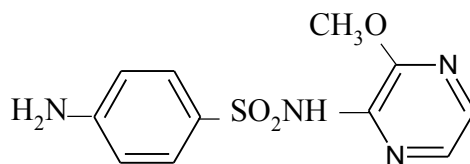


сульфазин; R = H

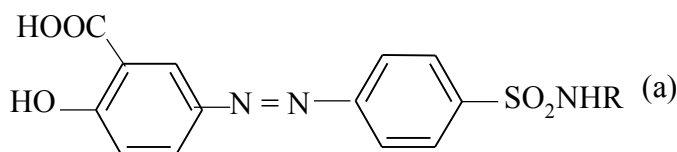
сульфадимезин; R = CH₃



етазол

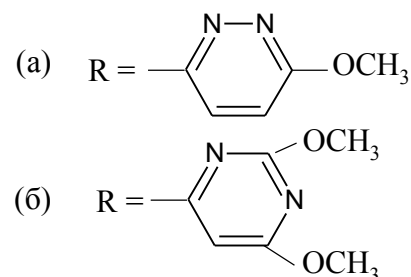


сульфален



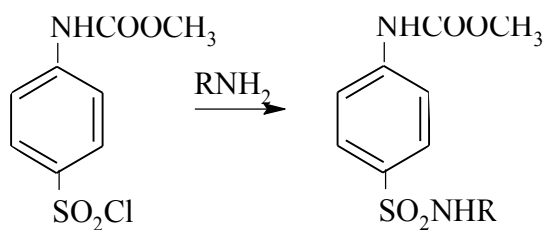
салазопідазин (а)

салазодиметоксин (б)

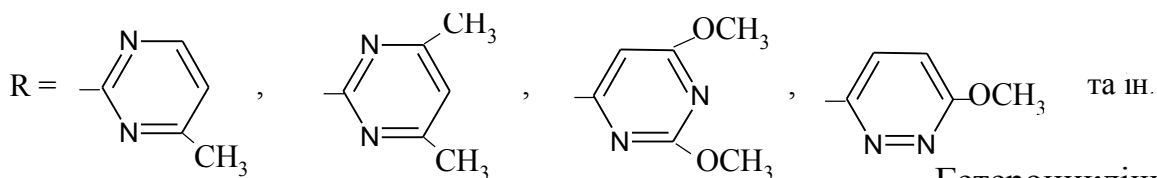


Введення додаткових замісників дозволяє пролонгувати дію препаратів, поліпшити проникнення їх в рідини і тканини організму і тим самим збільшити ефективність дії.

Введення гетероциклічних замісників зазвичай здійснюють за реакцією сульфонілхлориду (5) з амінопохідними гетероциклів:

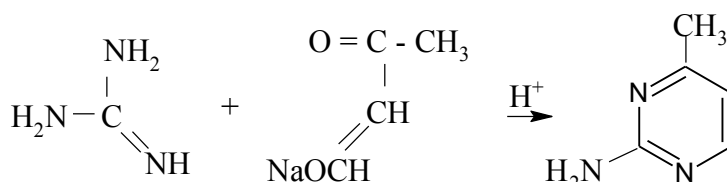


(5)

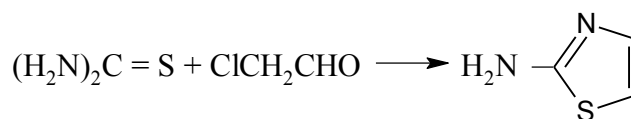
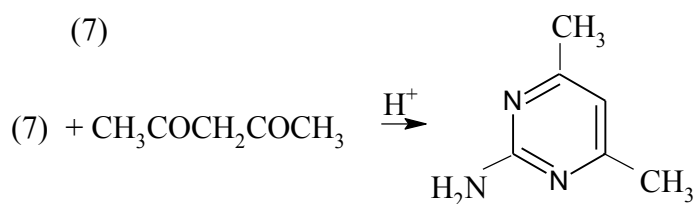


Гетероциклічні

основи отримують конденсацією відповідних аліфатичних попередників, наприклад конденсацією гуанідину (7) або тіомочевини (8) зі сполуками, що містять карбоніл:

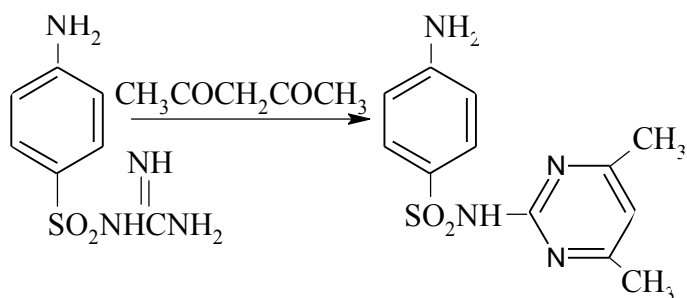


(7)



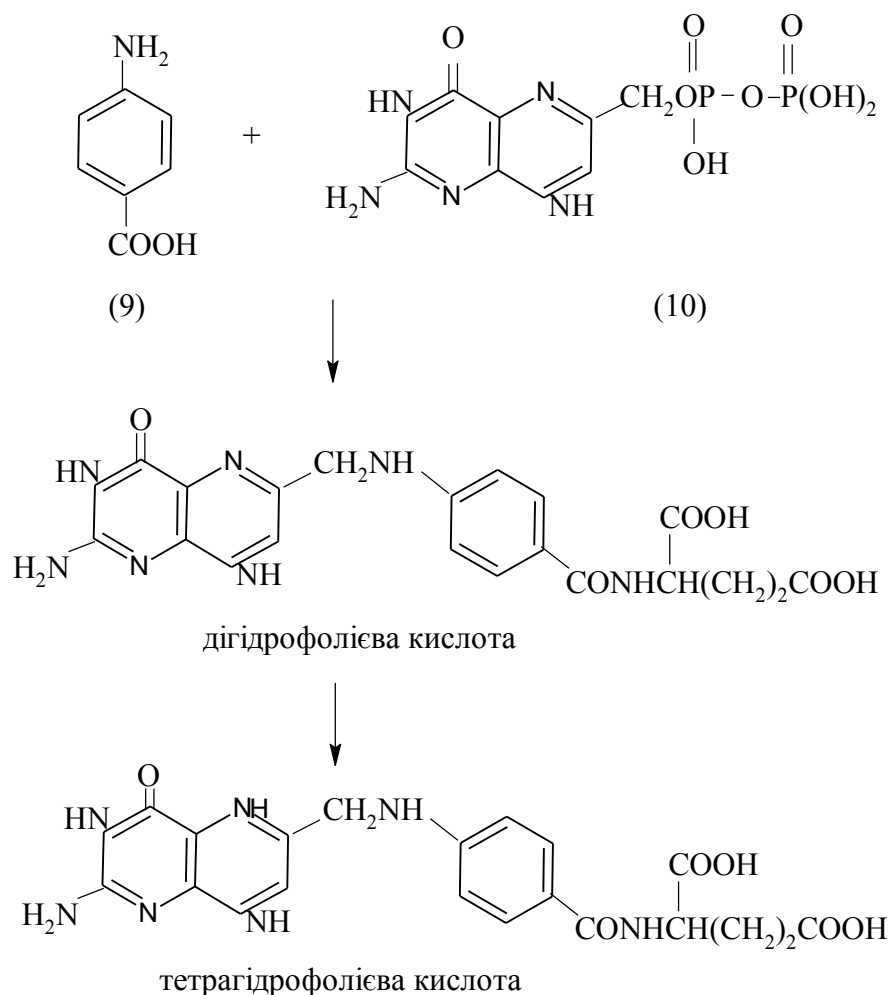
(8)

Для отримання гетероциклічних похідних можна використовувати сульгін; так, сульфадимезин отримують дією на сульгін ацетилацетону:



сульфадіме́зин

Механізм дії сульфаніамідів з'ясований на рівні ферментів. Сульфаніаміди є антагоністами *p*-амінобензойної кислоти. Внаслідок схожості їх структури зі структурою *p*-амінобензойної кислоти вони підміняють цю кислоту в процесі перетворення пірофосфату (9) в дігідрофолієву кислоту, з якої потім утворюється тетрагідрофолієва кислота:



Антибіотики. Антибіотичними речовинами (антибіотиками) називають продукти нормального обміну будь-яких живих організмів, здатні пригнічувати або вбивати мікроорганізми (бактерії, гриби, віруси та ін.).

Більшість відомих до теперішнього часу антибіотиків виділені з мікроорганізмів. Відкриття антибіотиків пов'язано з ім'ям англійського вченого А. Флемінга, який знайшов протимікробну активність зеленої цвілі (1929 г.). Виділення чинного початку зеленої цвілі - натрієвої солі пеніциліну здійснено англійським вченим Х. Флорі в 1940 р

Введення в медичну практику антибіотиків дозволило ефективно лікувати такі важкі захворювання, як пневмонія, інфекційний менінгіт, сепсис, ангіна, кишкові інфекції, опіки, туберкульоз, чума, холера, дизентерія, коклюш і багато інших.

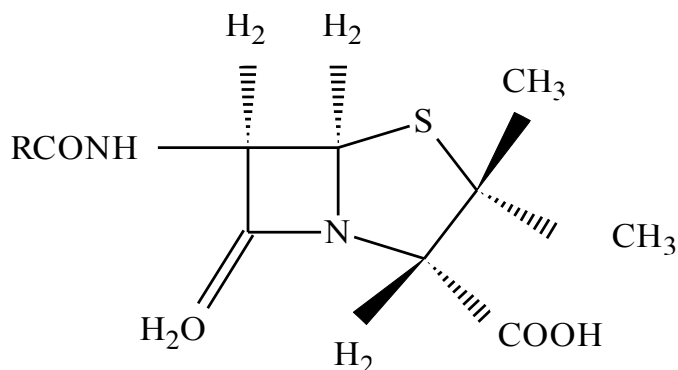
Антибіотики мають різну хімічну будову. Антибіотики, що знайшли застосування в медицині відносяться до декількох груп:

- 1) β -лактамі антибіотики;
- 2) тетрациклінові антибіотики;
- 3) стрептоміцинові антибіотики;
- 4) аміноглікозиди;
- 5) макролідні антибіотики;
- 6) ріфаміцинові антибіотики;
- 7) протигрибкові антибіотики;
- 8) левоміцетинові антибіотики.

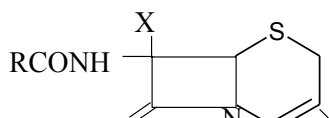
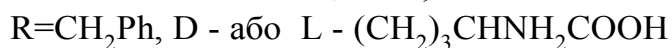
Антибіотики повинні володіти наступним мінімальним набором властивостей: здатність проникати крізь зовнішні шари клітинної стінки бактерій; високою стабільністю до інактивуючої дії клітинних ферментів, в першу чергу до дії β -лактамаз; високою спорідненістю до ферментів-мішенів, відповідальним за біосинтез клітинної стінки бактерій.

За типом дії антибіотики поділяються на бактерицидні (вбивають бактерії) і бактеріостатичні (обмежують ріст бактерій).

До β -лактамічних антибіотиків відносяться: пеніциліни (1929 р.), цефалоспорины (1945 р.), цефаміни (1971 р.), хітиноворины (1984 р.), клавулонова кислота (1976 р.), пенеми (1977 р.), тієнаміцины (1976 р.), нокардіцины (1976 р.), монобактамы (1981 р.) та ін.



пеніциліни;



Препарати групи пеніциліну ефективні при інфекційних захворюваннях, викликаних грампозитивними бактеріями (стрептококи, стафілококи, пневмококи і ін.), Спірохетами та іншими патогенними мікроорганізмами. Вони здійснюють бактерицидну дію на мікроорганізми,

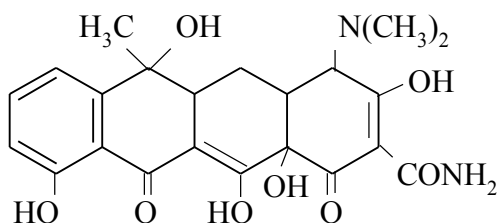
що знаходяться у фазі росту, оскільки володіють специфічною здатністю пригнічувати біосинтез клітинної стінки мікроорганізмів.

Активність препаратів пеніциліну визначають по антибактеріальній дії на певний штам золотистого стафілокока. За одиницю дії (ОД) приймають активність 0,5988 мкг хімічно чистої кристалічної натрієвої солі бензилпеніциліну.

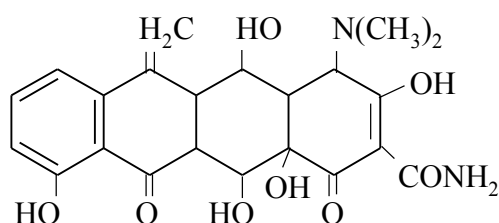
Деякі з напівсинтетичних пеніцилінів, наприклад ампіцилін, діють також і на грамнегативні бактерії.

Цефалоспорини мають широкий спектр антибактеріальної активності; вони ефективні проти стійких до бензилпеніциліну пеніциліназоутворюючих стафілококів.

Тетрациклінові антибіотики (тетрациклін, метациклін та ін.) також виявляють широкий спектр дії і застосовуються при інфекційних захворюваннях дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту і важких септичних захворюваннях.

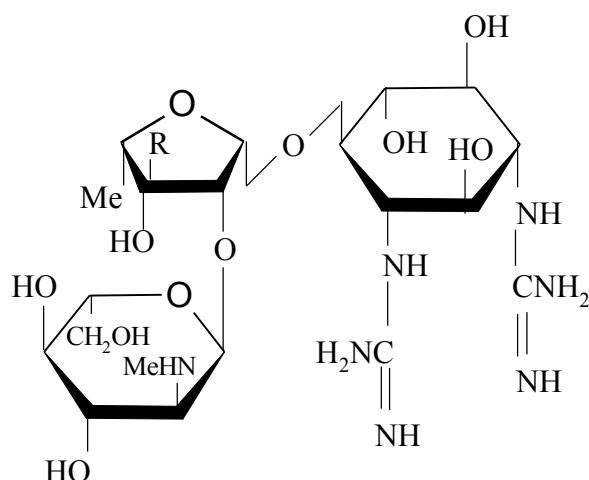


тетрациклін



метациклін (рондоміцин, адраміцин)

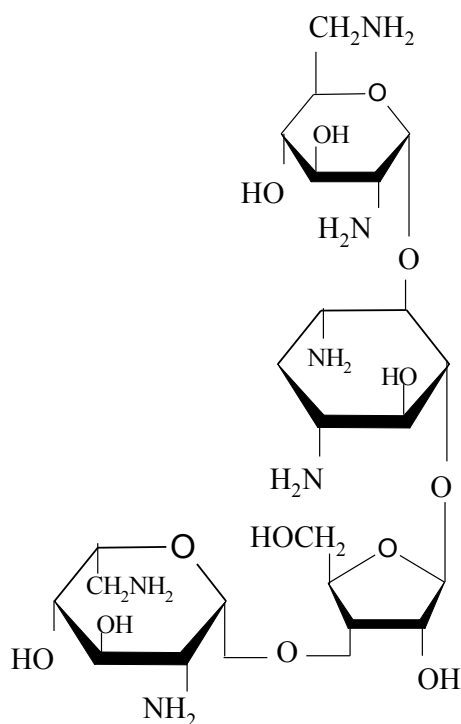
Стрептоміцин і його похідні, наприклад дигідрострептоміцин, виявляють широкий спектр антибактеріальної активності відносно більшості грамнегативних і деяких грампозитивних (включаючи пеніциліностійки форми) і кислотостійких бактерій. Стрептоміцин пригнічує біосинтез білка в мікробній клітині. Однак бактерії швидко набувають стійкості до дії препарату. Стрептоміцин застосовують головним чином при лікуванні туберкульозу.



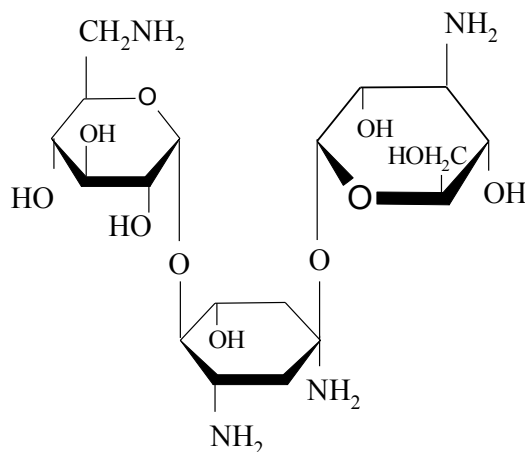
стрептоміцин
(R=CHO)
дигідрострептоміцин
(R=CH₂OH)

Аміноглікозиди (неоміцин, мономіцин, канаміцин, гентаміцин, тобраміцин) подібні за структурою з стрептоміцинами. Вони містять в якості

структурного фрагмента 2-дезоксид-Д-стрептаміну. Антибіотики цієї групи проявляють бактерицидну дію по відношенню до грампозитивних і грамнегативних бактерій. Недоліком цих антибіотиків є побічна дія - нефро- і ототоксичність.

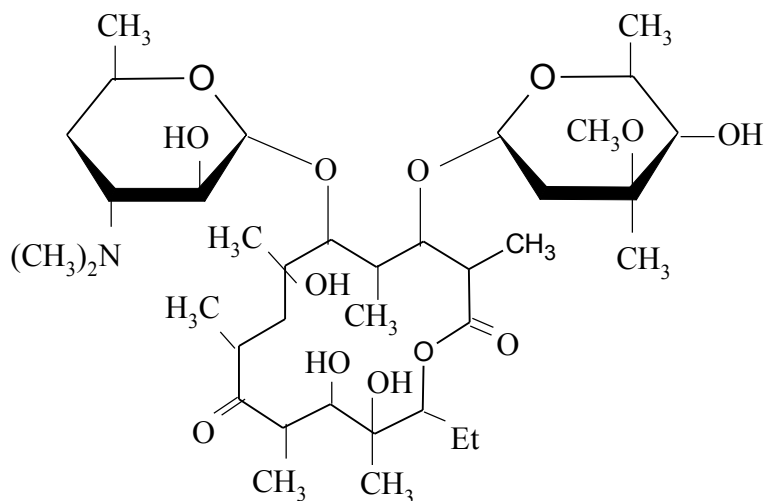


неоміцин В

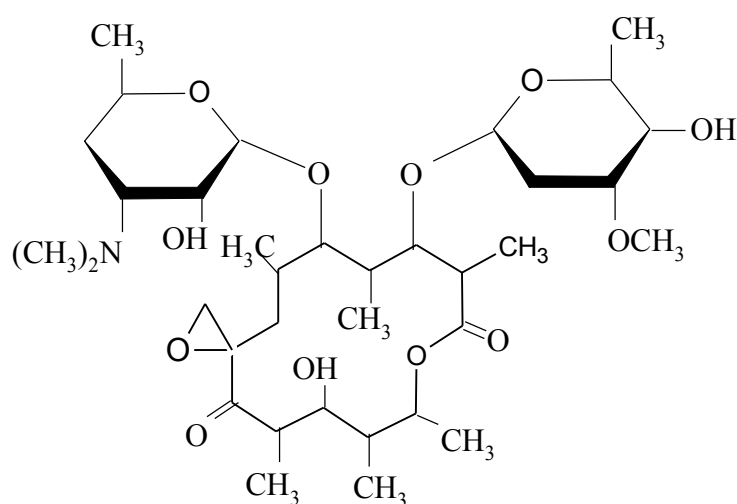


канаміцин

Макролідні антибіотики (еритроміцин, олеандоміцин та ін.) По спектру дії близькі до пеніцилінів, але переносяться краще, тому їх зазвичай використовують у разі алергії до пеніцилінів.

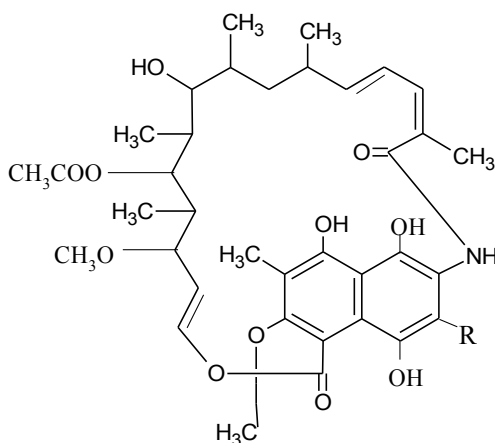


еритроміцин



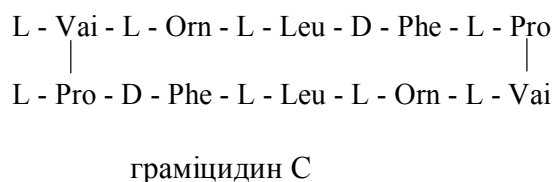
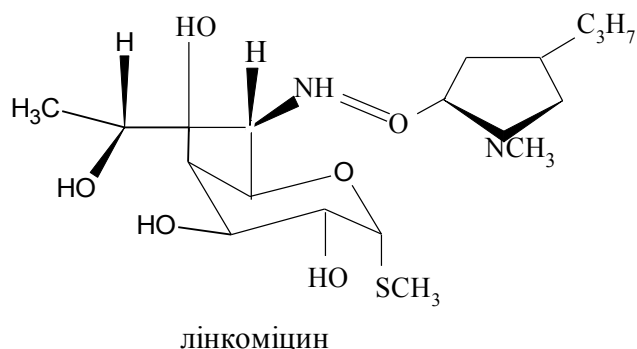
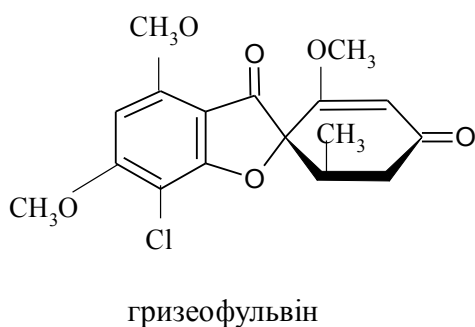
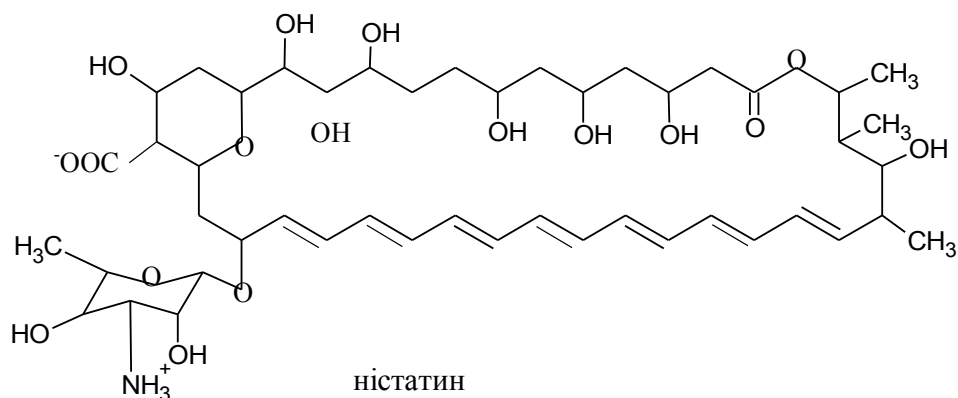
олеандоміцин

Рифаміцини мають сильну антибактеріальну активність по відношенню до мікобактерій туберкульозу.



рифаміцин SV; R=H
рифампіцин; R=CH=N - N(CH₃)

Протигрибкові антибіотики (ністатин, гризеофульвін, левоміцетин, лінкоміцин, граміцидин С) відносяться до полієнів. Ністатин застосовується головним чином при кандидомікозах, гризеофульвін - при грибкових захворюваннях шкіри, волосся і нігтів (мікроспорії, трихофітії, фавусі, рубромікозі).



Левоміцетин є антибіотиком широкого спектра дії відносно грампозитивних і грамнегативних бактерій. Він пригнічує біосинтез білків мікроорганізму.

Лінкоміцин проявляє бактеріостатичну дію проти грампозитивних мікробів, стафілококів, стрептококів, пневмококів, паличок дифтерії, збудників газової гангрені і правця. Він здатний накопичуватися в кістковій тканині, внаслідок чого є одним з найбільш ефективних препаратів при лікуванні гострих і хронічних остеомієлітів та інших інфекційних уражень кісток, а також суглобів.

Граміцидин С - антибіотик поліпептидної природи, має бактеріостатичну та бактерицидну дію відносно стрептококів, стафілококів, пневмококів і інших мікробів.

Більшість антибіотиків отримують шляхом біосинтезу з використанням мікроорганізмів; продуценти деяких антибіотиків наведені нижче:

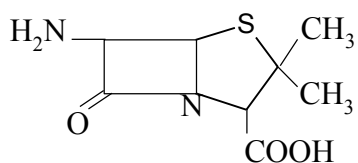
Антибіотики
Пеніцилін
Цефалоспорин

Продуцент
Penicillium chrysogenum, Penicillium notatum
Cephalosporium acremonium

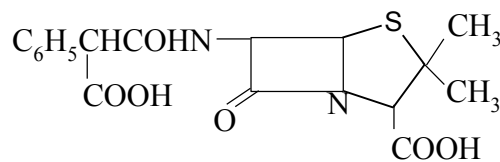
Тетрациклін	<i>Streptomyces aureofaciens</i> ,
Стрептоміцин	<i>Streptomyces rimosus</i>
Аміноглікозиди	<i>Streptomyces globisporus streptomycini</i>
Макроліди	<i>Actynomyces micromonospora</i>
Рифаміцин	<i>Streptomyces erythreus</i>
Ністатин	<i>Streptomyces mediterranei</i>
Гризеофульвін	<i>Streptomyces noursei</i>
Левоміцетин	<i>Penicillium nigricans (griseofulvum)</i>
Лінкоміцин	<i>Streptomyces Venezuelae</i>
Граміцидин	<i>Streptomyces lincolniensis</i>
	<i>Bacillus brevis</i> , Var, G.-B.

β -лактамні антибіотики і левоміцетин отримують шляхом синтезу. В кінці 50-х років минулого століття були виявлені бактерії *Staphylococcus aureus*, стійкі до пеніциліну. Вони продукували фермент пеніциллазу, що розщеплює пеніциліни до пеніциллових кислот. Вихід із ситуації був знайдений шляхом отримання напівсинтетичних пеніцилінів на основі 6-амінопеніцилланової кислоти (6-АПК), яка утворюється в процесі біосинтезу ізопеніцилліну гідролізом пеніциліну G амидаз з *Escherichia Coli*.

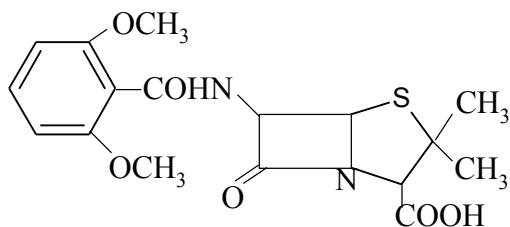
Ацилюванням 6-амінопеніцилланової кислоти отримано кілька тисяч нових антибіотиків. Застосування в медицині знайшли метицилін, ампіцилін, карбеніцилін, оксацилін. Напівсинтетичні антибіотики стійкі до гідролізу пеніциллазою, крім того у них розширився спектр дії.



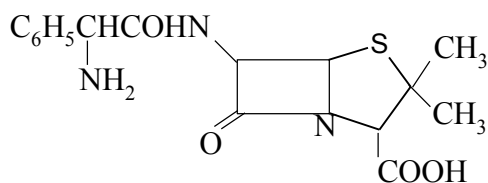
6-АПК



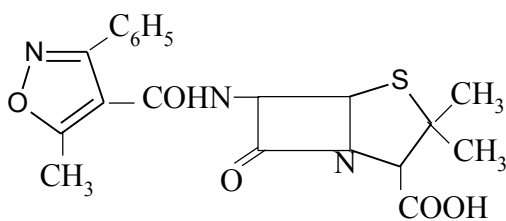
карбеніцилін



метицилін



ампіцилін

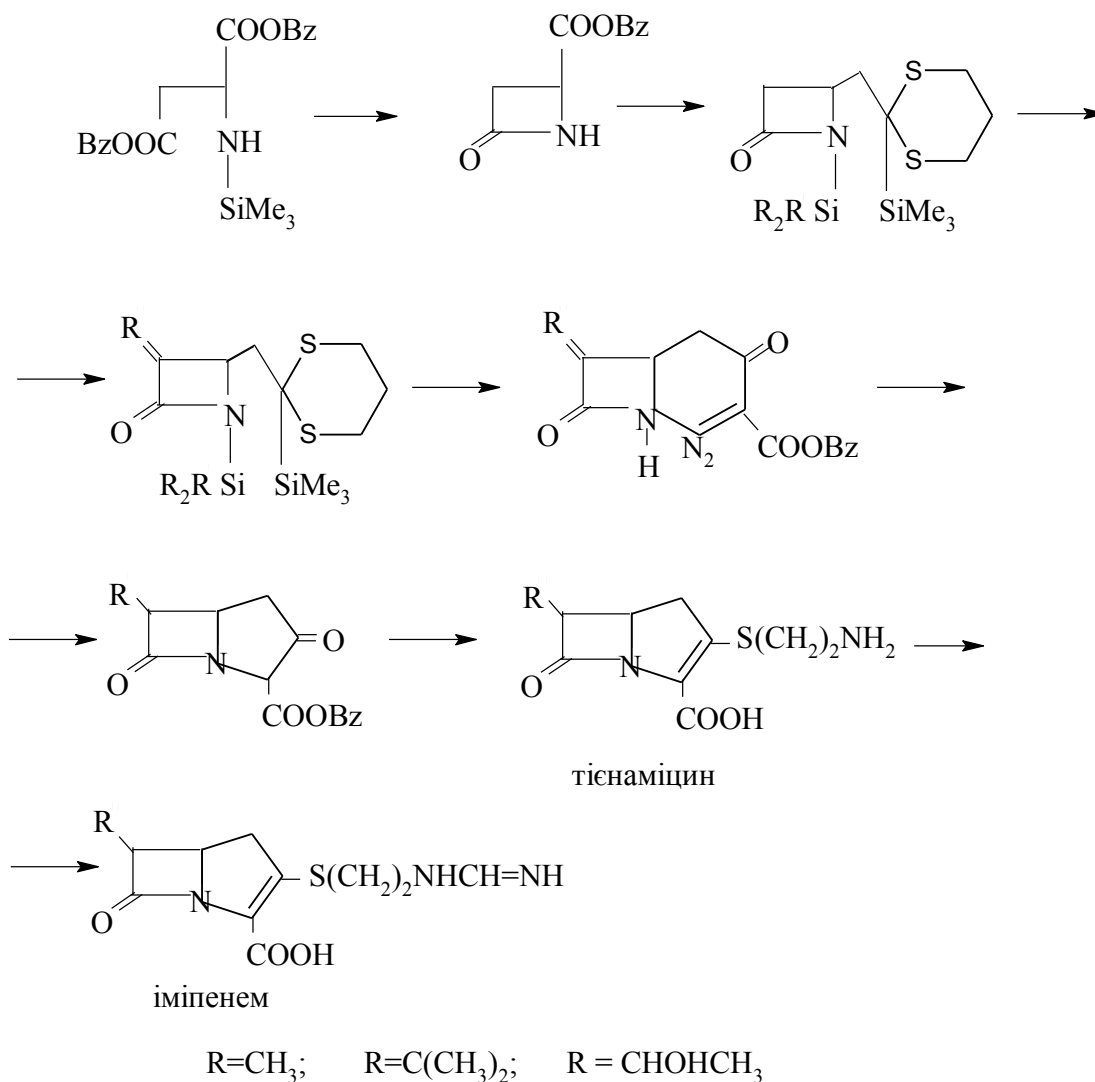


оксацилін

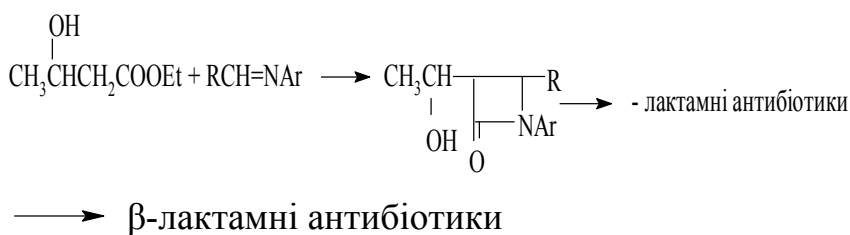
Здійснено взаємні перетворення пеніцилінів та цефалоспоринів.

Подальші пошуки більш ефективних препаратів привели до синтезу β -лактамних антибіотиків другого (пенеми, тієнамідини) і третього (монобактами) поколінь.

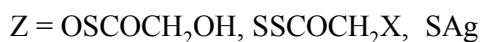
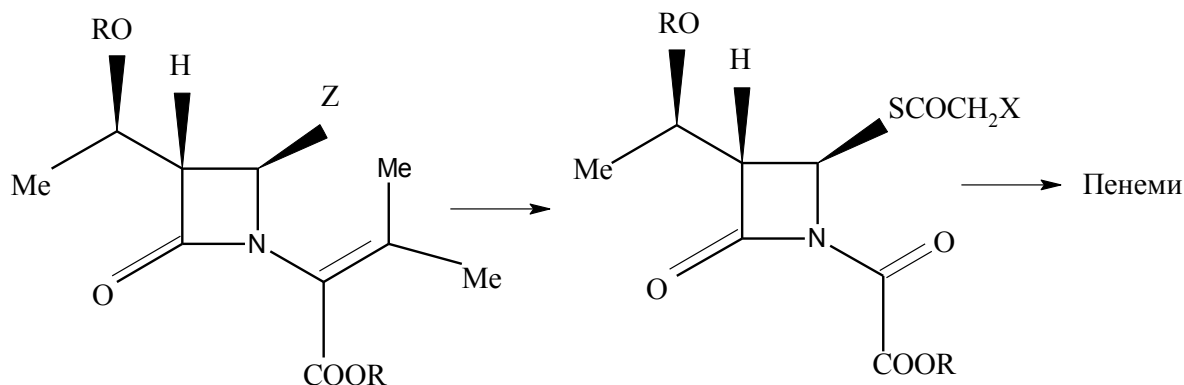
Тієнамніцин і інші природні карбапенеми утворюються в культуральній рідині в дуже низькій концентрації, що перешкоджає отриманню цих антибіотиків в значних кількостях за допомогою біосинтезу. Висока антибактеріальна активність тієнаміцину, особливо по відношенню до грамнегативних мікроорганізмів, стимулювала розробку препаративних методів синтезу цих антибіотиків. Так, були здійснені синтези тієнаміцину і іміпенему на основі L-аспарагінової кислоти:



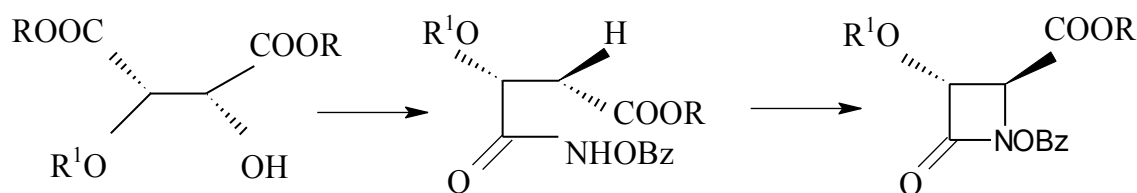
Стеро і енантіоконтрольований синтез (+) – тієнаміцину та інших β-лактамних антибіотиків (пенемів, оліванової кислоти) здійснено циклізацією етил- (S) -3- гідроксібутаноата і N-арілімінів:



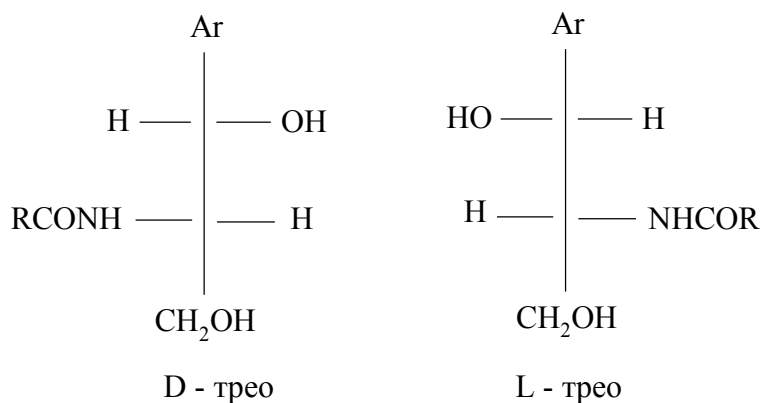
Пенени на відміну від природних пеніцилінів мають гідроксіетильний бічний ланцюг в положенні 6 і замісники типу CH_2X в положенні 2. Один з оригінальних підходів до синтезу пенемів полягає у використанні хіральних 1,2-секопеніциланатов - ключових з'єднань на шляху до тіоефірів - стрижневим сінтонам, циклізуючихся з утворенням скелету пенемів (реакція карбоніл-карбоксильного поєднання):

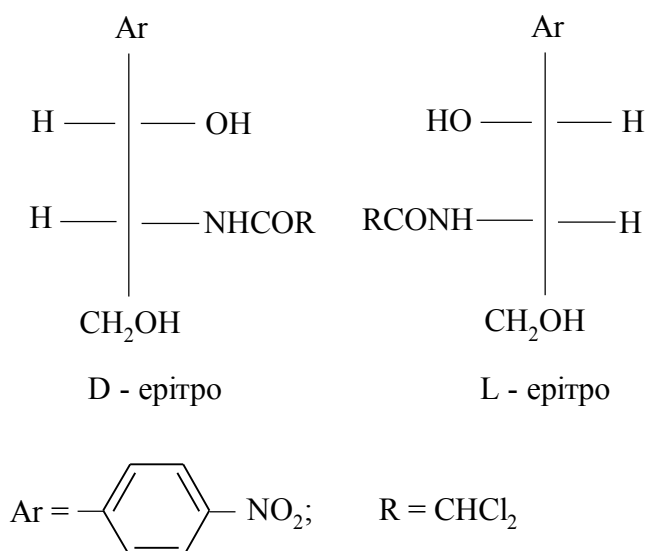


Попередниками монобактамів є заміщені азетидіони-2, одержувані з похідних (+) -винної кислоти:

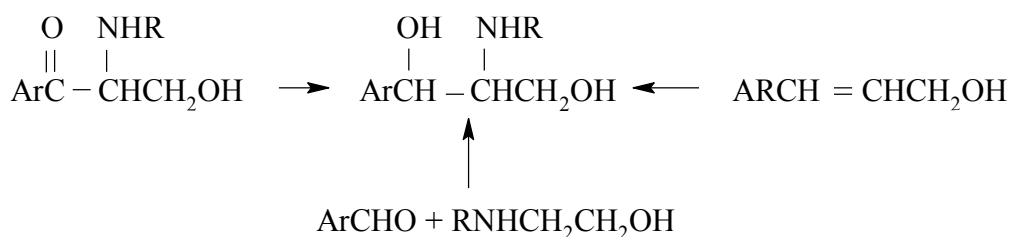


При синтезі левоміцетину (хлорамфенікол) основною складністю є необхідність отримання D-трео-ізомеру, що володіє антибактеріальною активністю (інші ізомери - L-трео-, D- і L-еритро- - не володіють такою активністю).



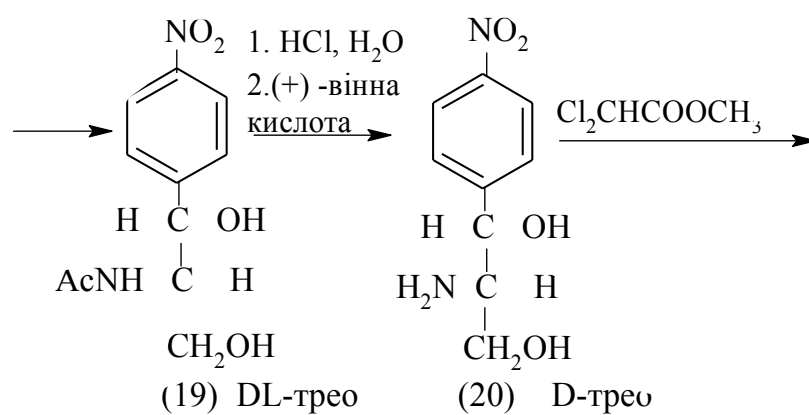
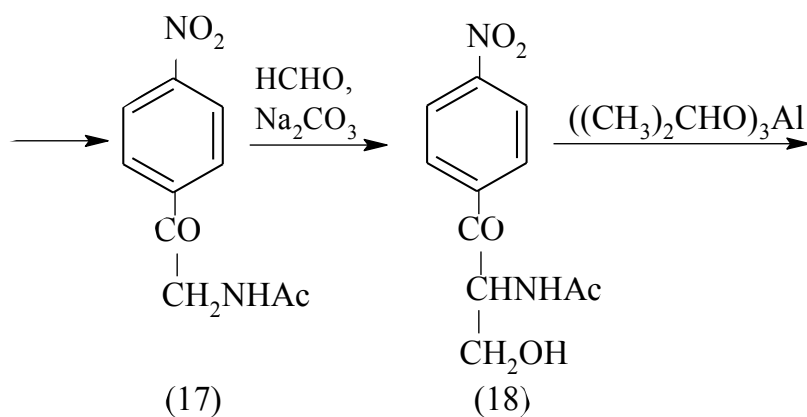
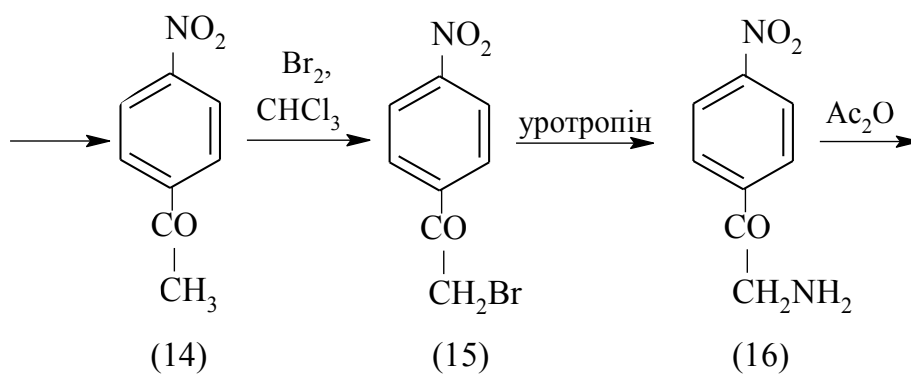
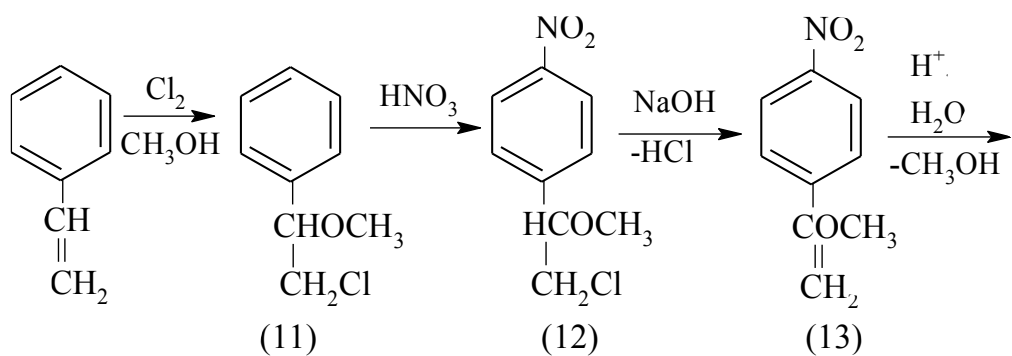


При синтезі левоміцетину можуть бути використані похідні пропіофенону, фенілпропіл, а також реакція альдольної конденсації відповідного ароматичного альдегіду з аміном:



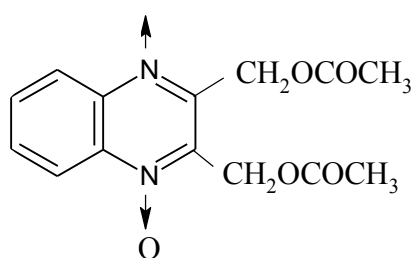
Найкращий перший підхід, оскільки він призводить до переважного утворення сполук трео-ряду.

В одному з промислових синтезів в якості вихідної сполуки використовують стирол. Дією хлору в метиловому спирті його переводять в з'єднання (11), а потім нітрують. Відщепленням хлороводню в лужному середовищі з нітропохідного (12) отримують ненасичене з'єднання (13), яке в кислому середовищі перетворюється в кетон (14). Бромовання останнього бромом призводить до бромпохідного (15), при дії на який уротропіну відбувається заміна броду на аміногрупу і утворюється з'єднання (16). Після захисту аміногрупи ацилюванням в отримане з'єднання (17) вводять гідроксиметильну групу дією формальдегіду. Потім відновлюють оксогрупу ізопропілатом алюмінію. При цьому утворюється рацемат грео-ізомеру (19). Розщеплення на оптичні антиподи проводиться винною кислотою, D-трео-ізомер (20) відокремлюють і ацилюють дією метилдіхлорацетату, отримуючи левоміцетин:

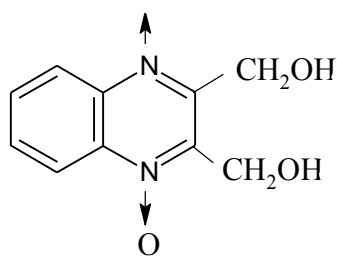


Добутий в якості побічного продукту L-трео-ізомер може бути окислений в оксосполуку, яка після відновлення може бути піддана повторному розщепленню на антиподи.

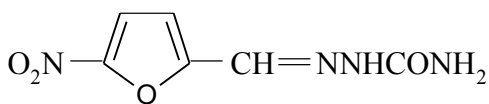
Антибактеріальні сполуки інших класів. Відомі й інші сполуки, що проявляють антибактеріальну активність. До них відносяться похідні хіноксаліну, нітрофурану, 8- і 4-гідроксіхінолінів, нафтірідину і тіосемікарбазону. Деякі з них наведені нижче:



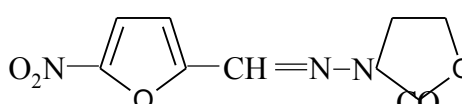
хіноксидин



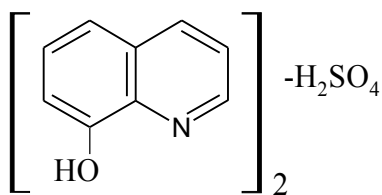
діоксидин



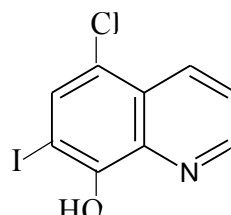
фурацилін



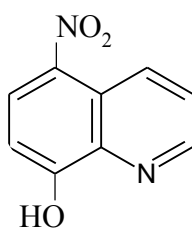
фуразолідон



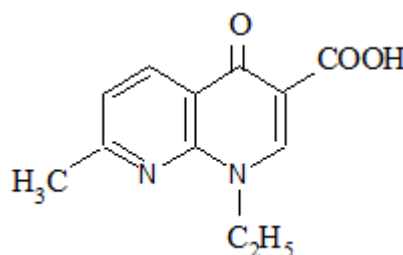
хінозол



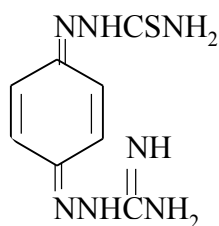
ентеросептол



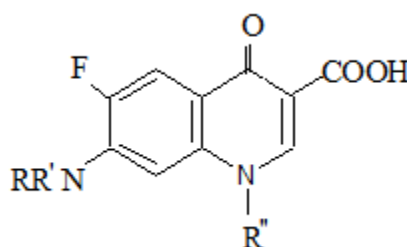
нітроксалін



налідиксова кислота



циклофлакцин



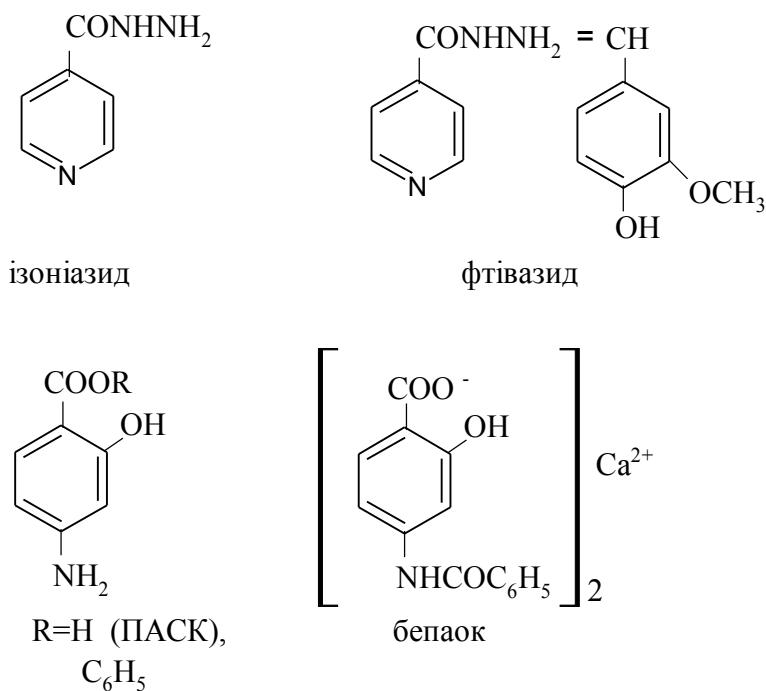
фарінгосепт

Всі ці препарати мають досить широкий спектр дії, але мають більш обмежене застосування в порівнянні з антибіотиками і сульфаніламідними препаратами.

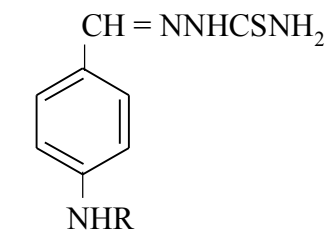
Протитуберкульозні препарати. Серед антибактеріальних препаратів окремо виділяють групу протитуберкульозних препаратів в зв'язку з їх специфічною дією на мікобактерії туберкульозу. Ці препарати здатні долати бар'єр клітинної стінки бактерій.

Протитуберкульозні препарати діляться на: препарати першого ряду (основні антибактеріальні препарати) і препарати другого ряду (резервні препарати).

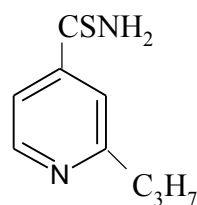
Препарати I ряду є основними хіміотерапевтичними засобами для лікування різних форм туберкульозу. До них відносяться: ізоніазид (гідразид ізонікотинової кислоти) і його похідні, наприклад фтівазид, п-аміносаліцилова кислота (ПАСК) і її похідні, антибіотики стрептоміцин і рифампіцин. Ці речовини дуже ефективні при лікуванні туберкульозу, але при їх застосуванні досить швидко розвивається стійкість мікобактерій до таких препаратів (через 2-4 місяці).



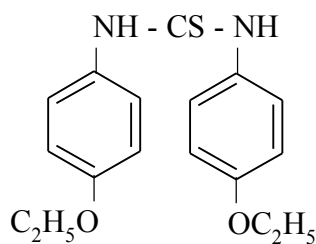
До препаратів II ряду відносяться похідні п-амінобензальдегіду і амідів тіонікотинової кислоти - етіонамід, протіонамід, етамбутол, піразонамід, тіоацетазон (тибон), солютазон, антибіотики циклосерин, канаміцин, флориміцин.



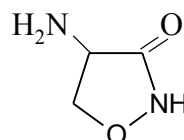
тіоацетон; R = COCH₃
оолютизон; R = CH₂SO₃Na



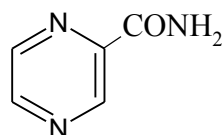
протионамид



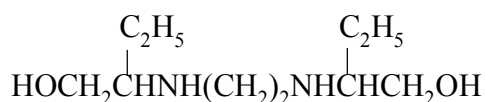
етоксид



циклосерин



піразінамид



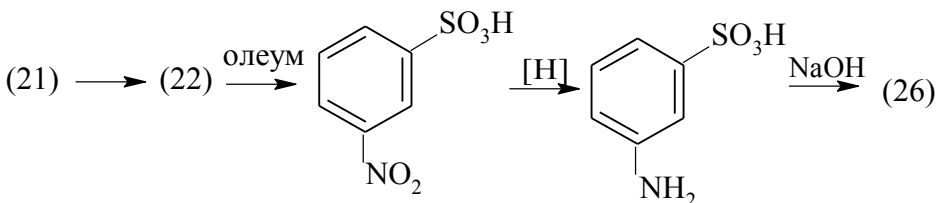
етамбутол

При комбінованому застосуванні препаратів обох груп стійкість мікобактерій настає значно повільніше.

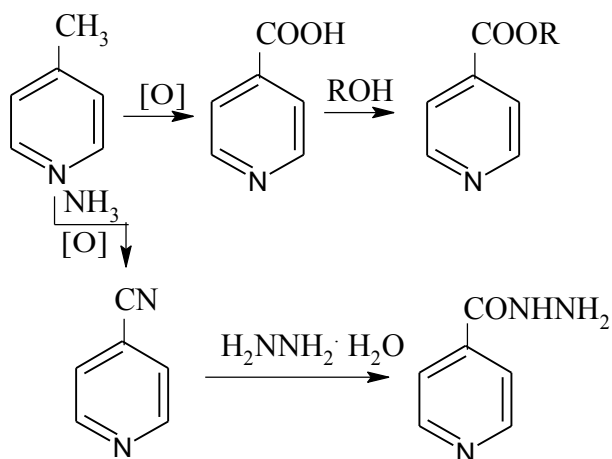
Багато протитуберкульозних препаратів проявляють бактеріостатичну дію, пригнічуючи розмноження бактерій і зменшуючи їх вірулентність. Бактерицидну дію здатні виявляти в великих концентраціях ізоніазид і рифампіцин.

Все протитуберкульозні засоби за винятком складних антибіотиків отримують шляхом синтезу.

У синтезі п-аміносаліцилової кислоти вихідним з'єднанням є бензол. Бензол (21) нітрують, отримуючи послідовно моно- (22) і дінитроз'єднання (23). Далі дією Na₂S відновлюють одну нітрогрупу. Отримане аміноз'єднання (24) дією азотистої кислоти переводять в гідроксипохідне (25), подальше відновлення якого дає амінофенол (26). Амінофенол може бути отриманий також з нітробензолу шляхом послідовних стадій сульфування, відновлення і лужного плавлення. Карбоксильну групу вводять в амінофенол по реакції Кольбе. Калієву соль (27), що утворюється в результаті реакції, обробкою кислотою переводять в ПАСК.



При синтезі ізоніазиду виходять з γ -піколіну:

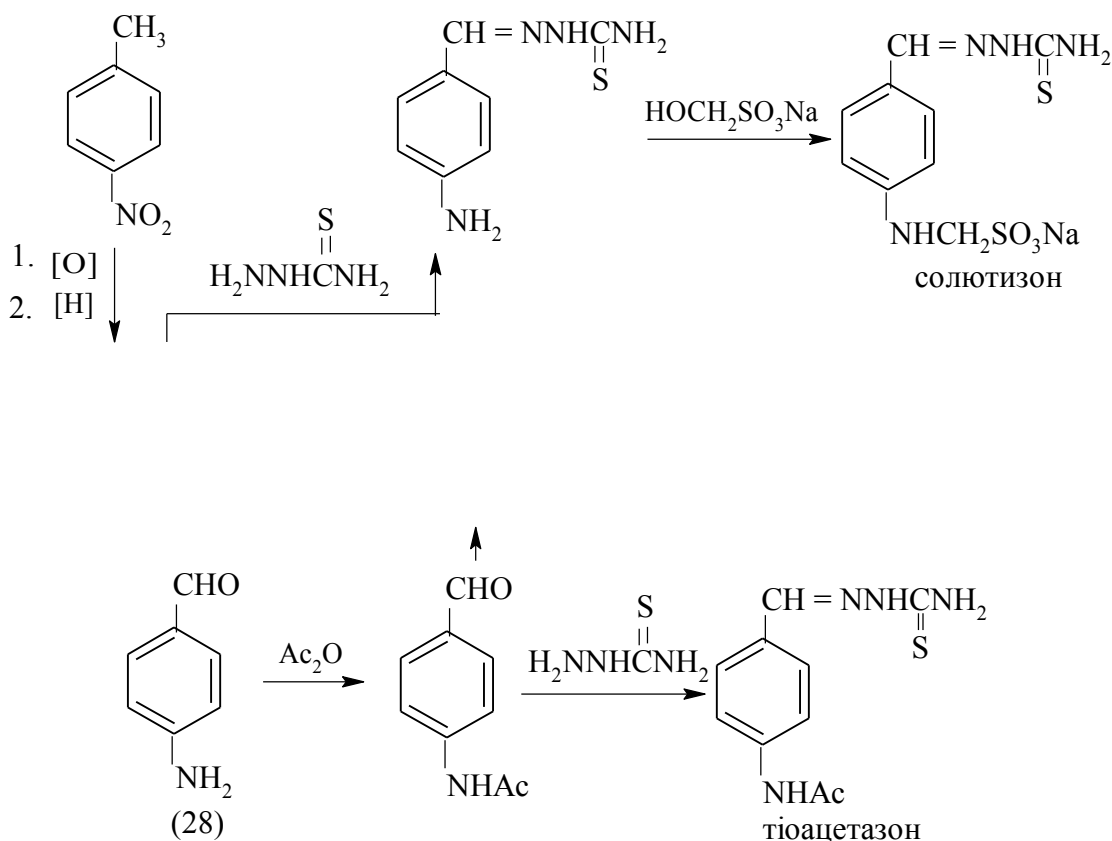


Ізоніазид виявляє сильну протитуберкульозну дію. Він є антагоністом нікотинамід у - фактору окислювально-відновних процесів всередині клітини.

Похідне ізоніазиду - фтивазид - є ізонікотіноілгідразоном ваніліну. Він має меншу токсичність і кращу індивідуальну переносимість.

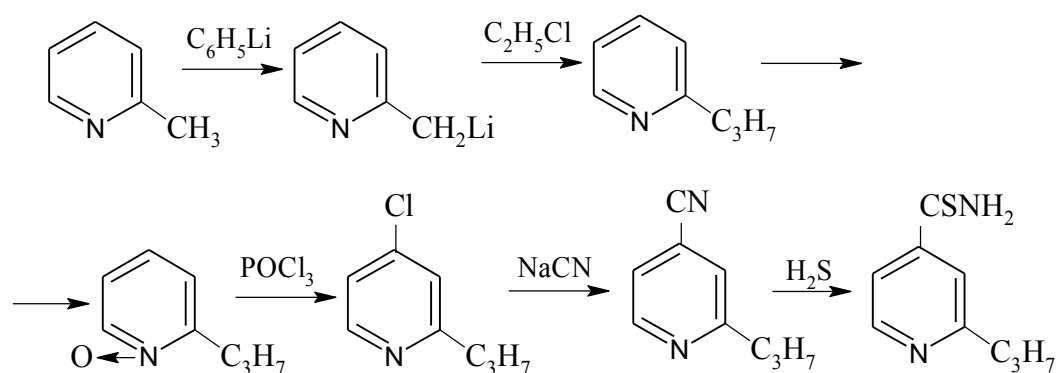
Препарати II ряду представлені похідними *p*-амінобензальдегіду або тіоаміду нікотинової кислоти.

Тіоацетазон отримують з *p*-нітротолуолів, а його водорозчинну форму - солютизон - з *p*-амінобензальдегіду:



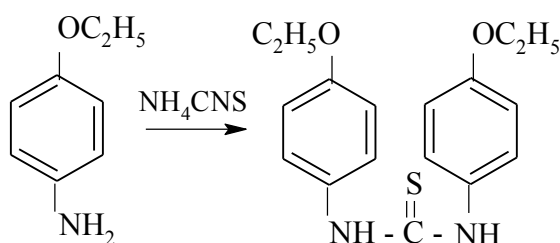
При синтезі тіоацетазону окисленням *p*-нітротолуолів і наступному відновленні отримують *p*-амінобензальдегід (28), аміногрупу якого потім ацетилюють і отримане з'єднання обробляють тіосемікарбазидом. При отриманні солютизону - амінобензальдегід (28) обробляють тіосемікарбазидом, а потім на отримане при цьому з'єднання діють гідроксиметансульфонатом натрію:

У синтезі протіонамиду вихідною речовиною є α -піколін:

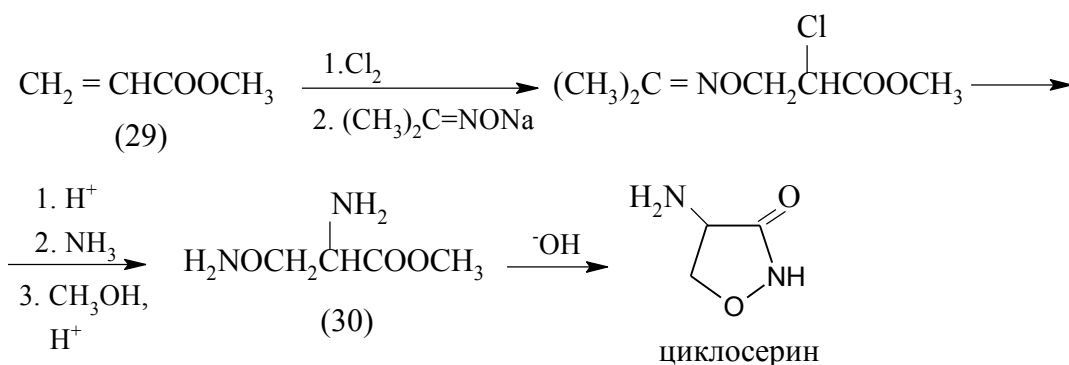


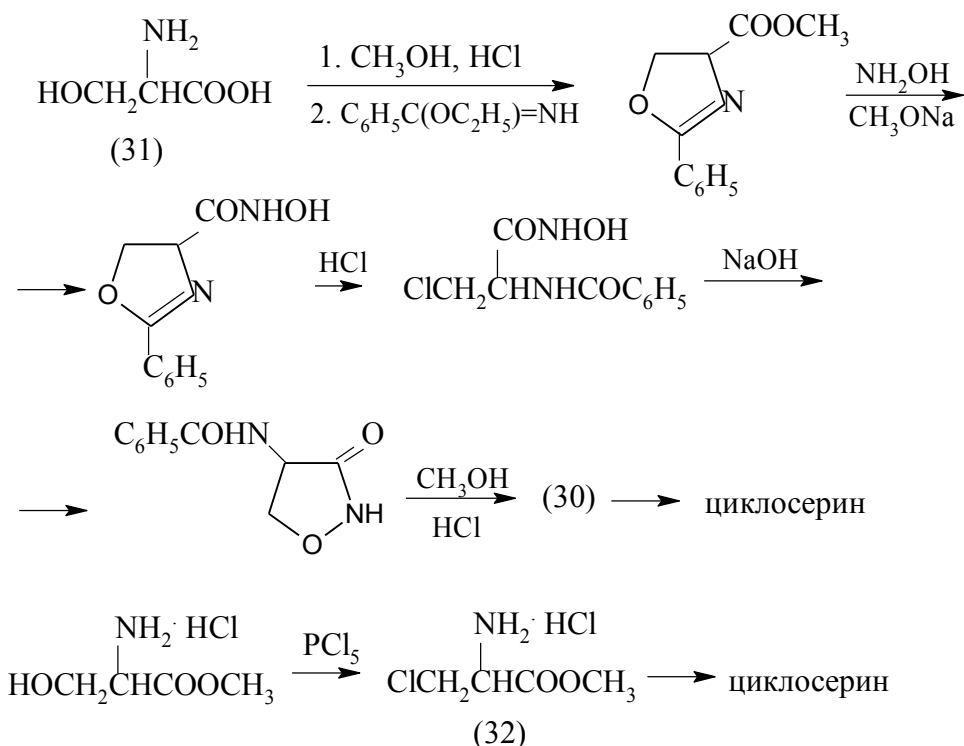
У цьому синтезі перехід від метильного заступника до пропильного реалізується через литійорганічні з'єднання. Далі отримують оксид, обробляють його POCl_3 і хлорпохідне переводять в нітрил дією NaCN . Обробкою сірководнем нітрил переводять в тіоаміди.

Етоксид отримують конденсацією g-фенетидину з тіоціанатом амонію:



Для циклосерину відомо кілька схем синтезу. Один з перших синтезів циклосерину (Н.К. Кочетков, М.Я. Карпейський, Р.М. Хомутов, 1956 р.) заснований на використанні метилакрилату (29). В якості вихідного з'єднання може бути також використаний серин (31) (Один з варіантів такого синтезу здійснено фірмою Merck):





Більш короткий варіант синтезу передбачає отримання ключового хлорпохідного (32) дією на гідрохлорид метилового ефіру серину пентахлоридом фосфору.

Противірусні препарати. Вірусні захворювання отримали в даний час широке поширення. Досить згадати про вірус грипу, який щорічно вражає велику частину населення земної кулі, викликаючи епідемії і пандемії. На жаль, на тлі поширення вірусних захворювань число противірусних препаратів надзвичайно мало. Це пояснюється в першу чергу недостатніми знаннями природи вірусів, хоча не можна не відзначити певний прогрес в розумінні функціонування вірусів у клітині-господарі.

Віруси існують у вигляді вірусних частинок - варіонів, які містять в захисній оболонці - капсиді - нуклеїнову кислоту. Капсид складається зазвичай з білків, але в окремих випадках в ньому присутні глікопротеїни і ліпіди; капсид забезпечує впровадження нуклеїнової кислоти вірусу в клітину-господаря. Залежно від природи нуклеїнової кислоти розрізняють ДНК і РНК-віруси, причому нуклеїнові кислоти можуть бути як одно-, так і двухланцюгові. Віруси можуть сильно відрізнятися за кількістю генів, що входять до складу нуклеїнової кислоти. Так, вірус тютюнової мозаїки (ВТМ) має всього шість генів, в той час як вірус віспи містить приблизно 250 генів. Віруси несуть вкрай обмежену кількість генетичної інформації: їх білкова оболонка містить велику кількість білкових субодиниць одного або декількох видів. Наприклад, оболонка ВТМ містить 2130 ідентичних субодиниць (кожна складається з 158 залишків).

Існують два основних способи укладання білкових субодиниць: у вигляді циліндричної оболонки, яка має спіральну симетрію, і у вигляді сферичної оболонки, яка має ікосаедричну симетрію (рис. 1).

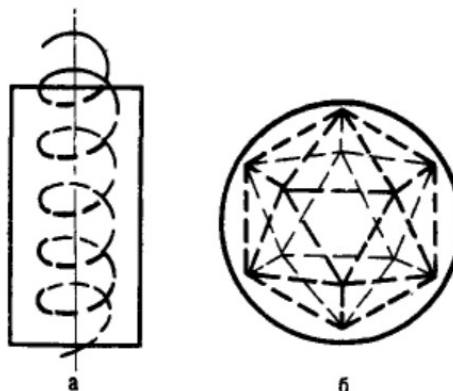


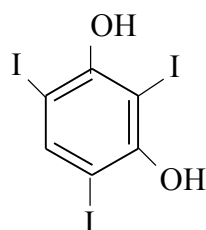
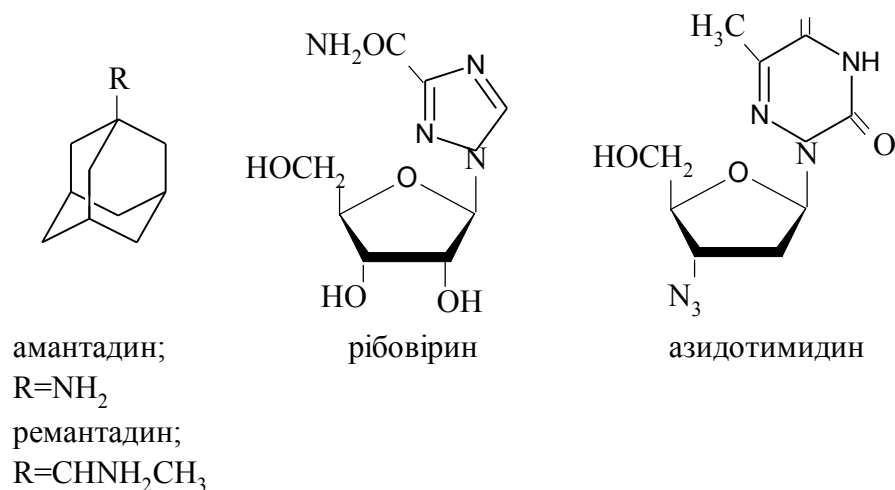
Рис.1 Способи укладання білкових субодиниць вірусу:

а- циліндрична частка (спіральна асиметрія);
б-сферична частка (ікосаедрична симетрія)

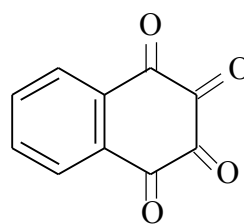
Білкова оболонка надійно захищає нуклеїнові кислоти вірусу від дії нуклеаз; вона також здатна впроваджуватися в клітинну стінку бактерій, після чого ДНК оголюється і проникає через клітинну мембрану. В результаті попадання вірусної ДНК або РНК в клітину зупиняється синтез нуклеїнових кислот клітини-господаря (всього через кілька хвилин) і починається синтез вірусних макромолекул. Після зараження клітини-господаря розмноження вірусу може призвести до лізису клітини; крім того, ДНК вірусу може включатися в ДНК клітини і викликати трансформацію клітини, в тому числі і в ракову клітину.

При створенні антивірусних препаратів необхідно враховувати всі фактори хімічної структури і розвитку вірусів. У зв'язку зі складністю поставленого завдання важко сподіватися на отримання універсального антивірусного препарату. Найбільшого успіху можна очікувати на шляху створення специфічних вакцин, але це, очевидно, перспектива на майбутнє. В даний час антивірусні препарати створюються за принципом дії на ДНК і РНК-віруси, головним чином як інгібітори ферментних систем, що беруть участь в реплікації вірусів.

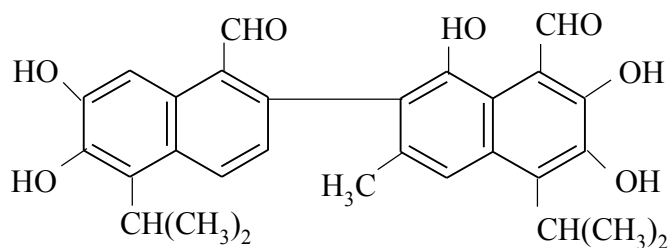
Антивірусну дію мають похідні адамантану (амантадин і ремантадин), нуклеозидів (рібовірин і його триацетат, азидотимидин), хінонів (оксолін), заміщених ароматичних фенолів (рідоксол, госсипол).



ріодоксол



оксолін



госсипол

Амантадин і ремантадин проявляють специфічну активність проти вірусів грипу типу А - РНК-вірусів. Рібоварін активний проти ДНК і РНК-вірусів; застосовується при лікуванні захворювань, викликаних вірусами грипу типів А і В.

Азидотимидин запропоновано застосовувати при СНІДі (синдром набутого імунного дефіциту), що викликається ретровірусом HIV, який вражає клітини імунної системи. Цей препарат не вбиває вірус, але пригнічує його реплікацію.

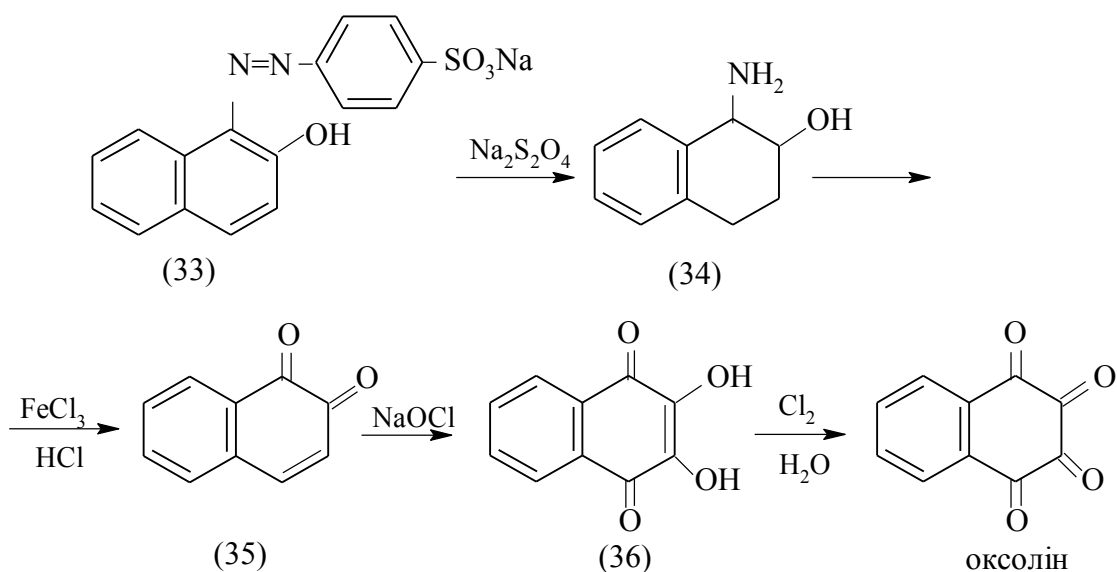
Оксолін ефективний при лікуванні захворювань, викликаних вірусами герпесу, надає також профілактичну дію при грипі. Ріодоксол володіє антивірусною активністю по відношенню до вірусу герпесу простого.

Госипол застосовують при лікуванні різних захворювань, в тому числі викликаних дерматотропними штамами вірусу герпесу.

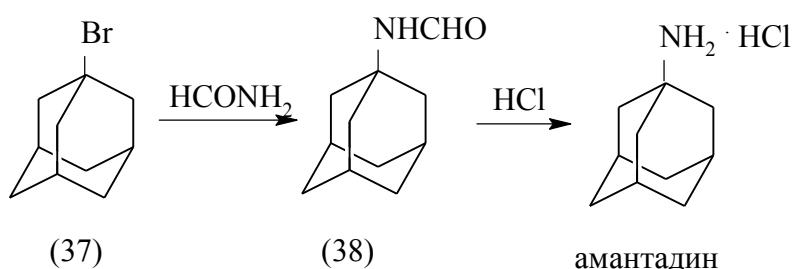
Противірусну дію має також лейкоцитарний інтерферон - низькомолекулярний білок. Дія інтерферону обумовлено його

імуномодельючим ефектом. Є дані про придушення інтерфероном онкогенних вірусів. При лікуванні вірусних захворювань очей використовується полудан - поліаденілуриділова кислота, яка стимулює вироблення ендogenous інтерферону.

Найбільше застосування в даний час знаходить оксолін. Вихідною речовиною в синтезі оксоліну є натрієва сіль 2-гідрокси-нафталін-1-азобензол-4-сульфоїкислоти (33). Відновлення її гідросульфідом натрію у водному середовищі дає 1-аміонафтол-2 (34), який у вигляді гідрохлориду окислюють хлоридом заліза (III) у водному середовищі до 1,2-нафтохінону (35). Окислення нафтохінону (35) гіпохлоритом натрію призводить до ізонафтазарину (36), окислення якого хлором дає оксолін:



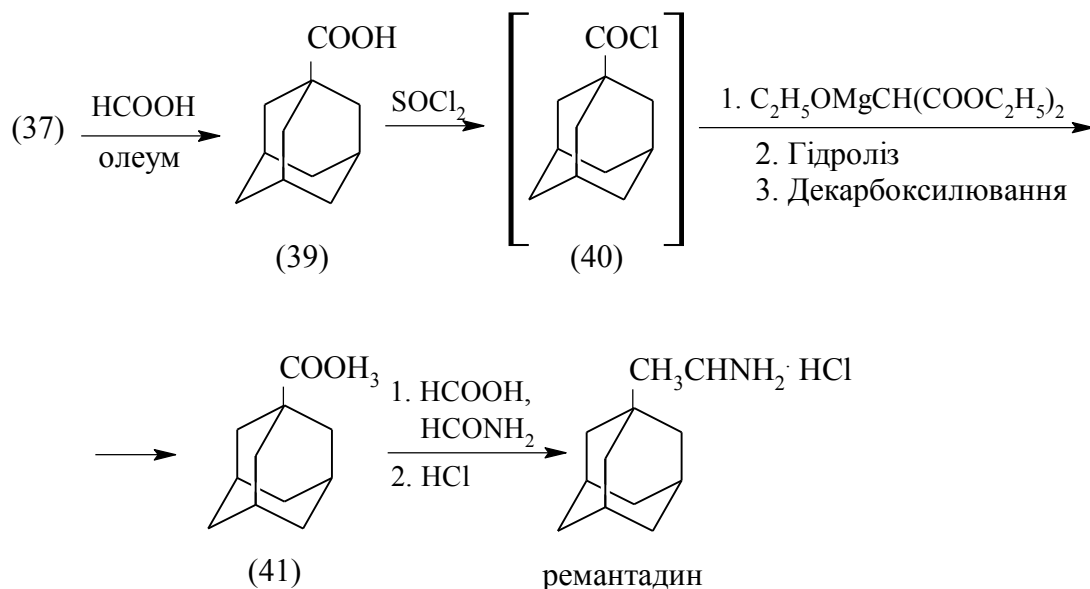
Вихідною речовиною в синтезі амантадину є 1-бромдамантан (37), взаємодія якого з формамідом призводить до 1-формиламіноадамантану (38). Гідроліз з'єднання (38) хлороводневою кислотою дає амантадин:



При синтезі ремантадину 1-бромадамантан (37), одержуваний бромованням адамантану бромом у чотирехлористому вуглеці в присутності каталізатора (мідь), по реакції Коха - Хаафа карбоксилують монооксидом вуглецю, що утворюється при взаємодії олеуму з мурашиної кислотою. Отриману адамантанкарбонову-1 кислоту (39), обробкою тіонілхлоридом

переводять в хлорангидрид (40), який без виділення вводять у взаємодію з етоксімагніймалоновим ефіром, отримане з'єднання гідролізують і потім декарбоксилюють.

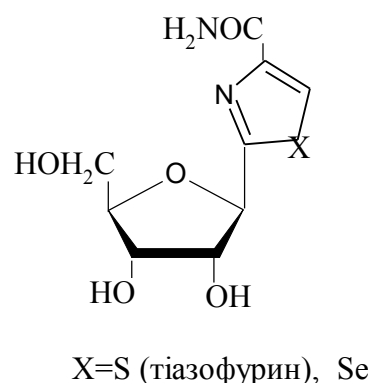
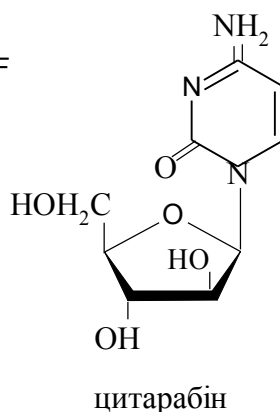
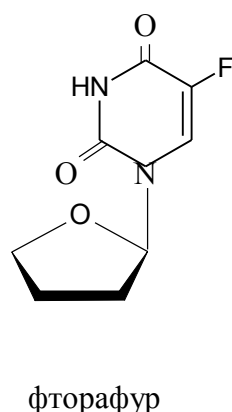
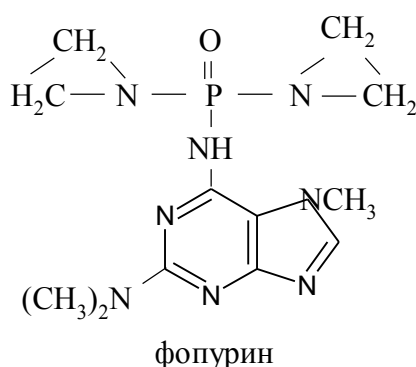
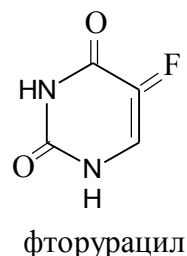
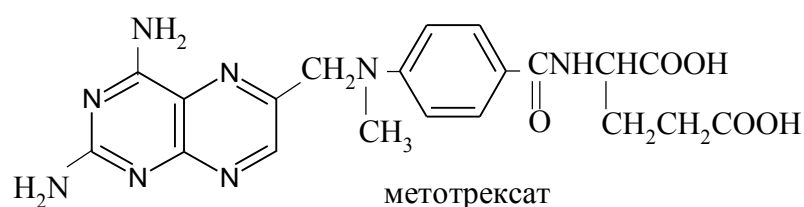
Отриманий 1-єцетіладамантан (41) піддають відновному амінуванню по Лейкарту - Валлаху формамідом і мурашиної кислотою і потім гідролізують:



1.2 Протипухлинні препарати

Відомо кілька груп сполук, які проявляють протипухлинну дію, але при цьому, як правило, зачіпають і нормальні клітини. Це антиметаболіти, цитостатичні препарати (алкілюючі агенти, комплекси металів, природні сполуки - алкалоїди, антибіотики, ферменти, гормони).

Антиметаболіти досить різноманітні за структурою; зазвичай вони є похідними вітамінів, гетероциклічних основ, кислот, нуклеозидів. Вони впливають, як правило, на активність ферментів, що проявляється у вигляді терапевтичного ефекту. До антиметаболітів відносяться: метотрексат, 6-меркаптопурин, фопурин, фторурацил, фторафур, цитарабін, тіазофурин і ін.

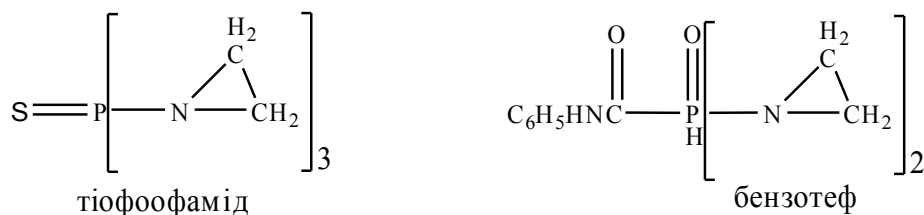
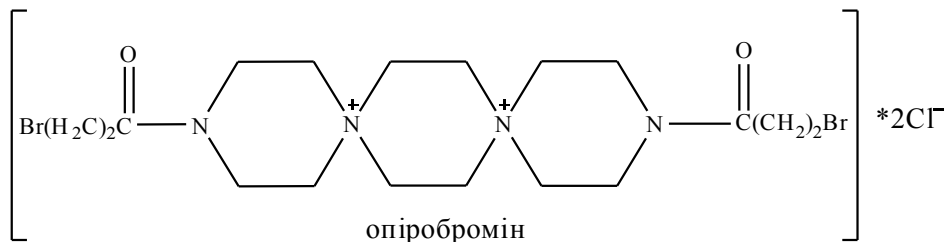
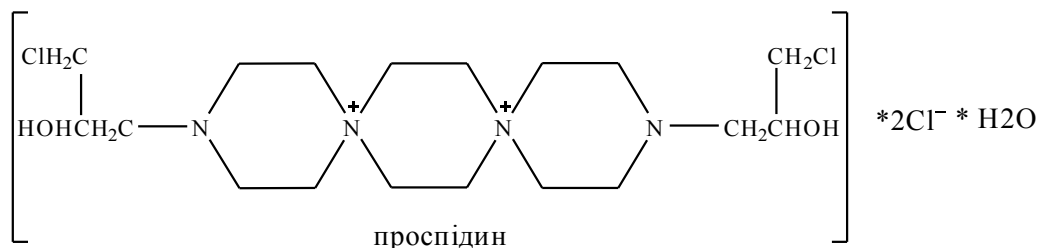
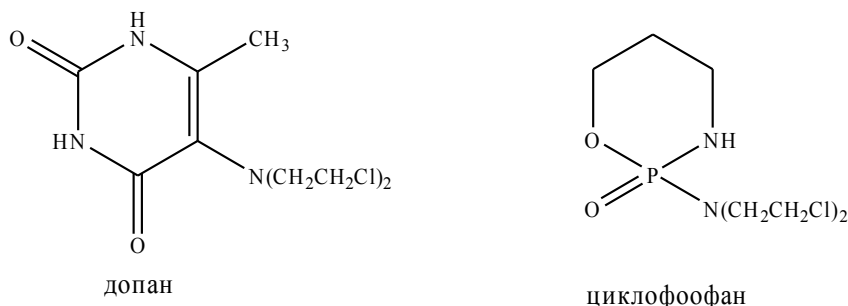
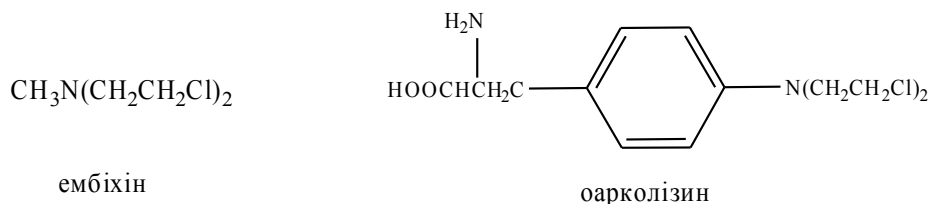


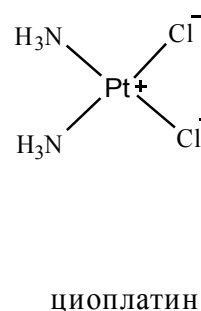
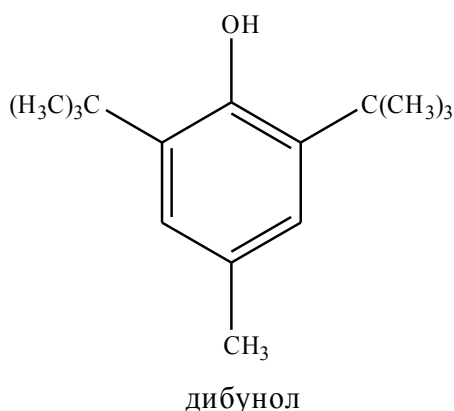
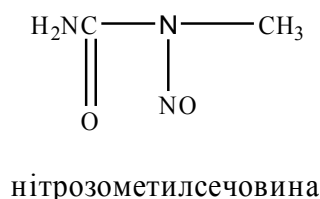
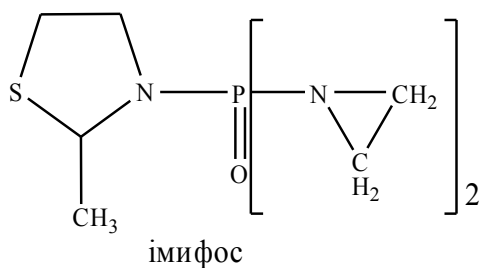
Метотрексат є структурним аналогом і антагоністом фолієвої кислоти. Під дією метотрексата інгібується фермент фолатредуктаза, що призводить до порушень перетворення фолієвої кислоти в тетрагідрофолієву, яка бере участь у синтезі нуклеїнових кислот. Антифолієвий ефект лежить в основі пригнічення метотрексатом клітинного мітозу, росту активно проліферуючих тканин, зростання злоякісних новоутворень. Метотрексат застосовується для лікування гострих лейкозів, раку легенів, матки та ін.

Меркаптопурин, який є структурним аналогом аденіну та гіпоксантину, є антиметаболітом пуринів. Він порушує нормальний пуриновий обмін; внаслідок чого порушується синтез нуклеїнових кислот. Меркаптопурин застосовують для лікування гострого лейкозу та деяких інших видів раку. Аналогічна дія спостерігається й у інших антиметаболітів пурину.

Антиметаболіти – похідні піримідину, порушуючи піримідиновий обмін, впливають на активність ферментів, які беруть участь в синтезі нуклеїнових кислот; наприклад, фторурацил знижує активність фермента тимедисинтетази. Його застосовують при іноперабельному та рецидивному раку шлунку, товстої та прямої кишок, раку молочної залози, яєчників, підшлункової залози.

Найбільш численною є група цитотоксичних препаратів, яка включає алкілюючи агенти (ембіхін, допан, сарколізин, циклофосфан, проспідин, спіробромін та ін.), нітрозометилсечовину і комплекси металів (цисплатин та ін.)





Алкілюючи агенти здатні реагувати з нуклеофільними центрами білкових молекул, порушуючи головним чином синтез ДНК, в меншій мірі синтез РНК. В результаті порушується життєдіяльність клітин, блокується їх мітоз. Пухлинні клітини мають високу чутливість до цих речовин. У той же час похідні біс (β-хлоретил) амінів легко взаємодіють з нуклеопротеїдами клітинних ядер кровотворних тканин, пригнічуючи процес кровотворення.

Хлоретиламіни мають високу токсичність і в дозах, близьких до лікарських, можуть викликати побічні явища, які проявляються в сильному пригніченні кістково-мозкового кровотворення й порушенні функції шлунково-кишкового тракту. Такі препарати, як ембіхін, допан та інші застосовують при лімфогранулематозі, мієлолейкозі, хронічному лімфолейкозі.

Соркалізин – похідне біс (β-хлоретил) аміну і фенілаланіну – володіє алкілюючими властивостями і пригнічує розвиток гіперплазованих тканин. Застосовують для лікування семніоми яєчка, ретикулосаркоми, мієломної хвороби та ін..

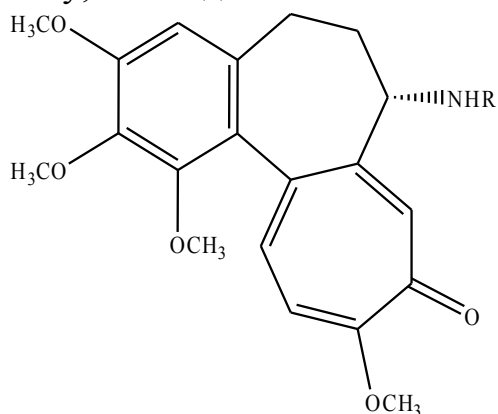
Проспідин і спіробромін застосовують при лікуванні раку гортані. Вони не проявляють явної дії, яка пригнічує кровотворення, однак володіють імунодепресивними властивостями.

Нітрозометилсечовину застосовують при деяких формах раку легень, лімфогранулематозі і лімфосаркомі.

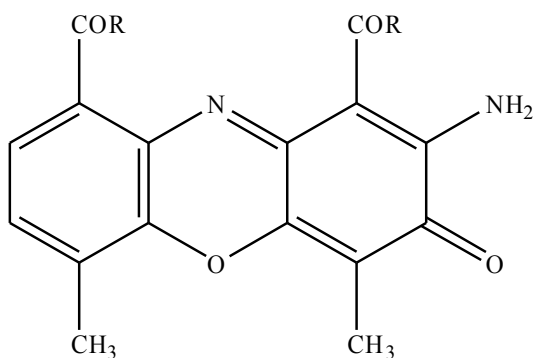
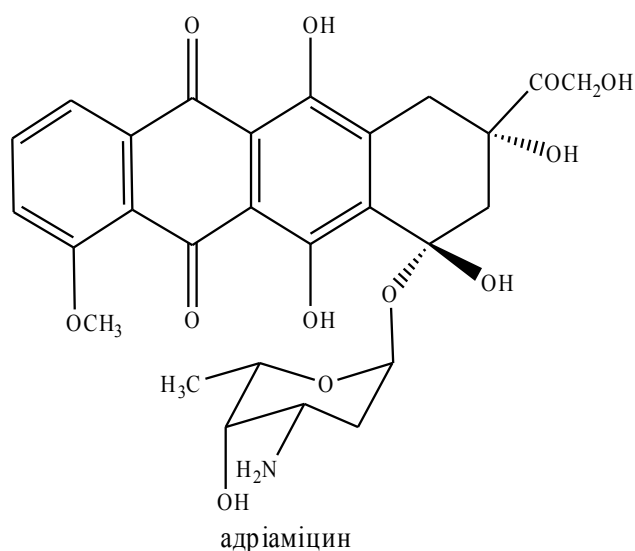
Комплекси Pt, Ti, Ru, Rh та інших металів по механізму дії подібні з алкілюючими агентами; вони пригнічують синтез ДНК.

Деякі природні сполуки також проявляють протипухлинну дію, впливаючи на синтез ДНК і РНК або на поділ клітин. Алкалоїди (вінбластин, вінкристин, колхіцин, колхамін) проявляють антимітотичну активність. Протипухлинні антибіотики (оливоміцин, ариаміцин, дактиноміцин, блеоміцини, флеоміцини, стретонігрин, мітоміцини, порфіроміцин та ін.) легко утворюють комплекси з нуклеїновими кислотами, іноді призводячи до розпаду ДНК (флео- і блеоміцини, стрептонігрин, мітоміцин, порфіроміцин та ін.).

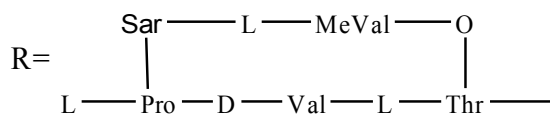
Ефективну протипухлинну дію проявляють деякі ферменти. Наприклад, L-аспарагіназа має антилейкемічну активність. Припускають, що механізм її дії пов'язаний з порушенням метаболізму амінокислоти аспарагіну, необхідній лейкозним клітинам для їх розвитку.

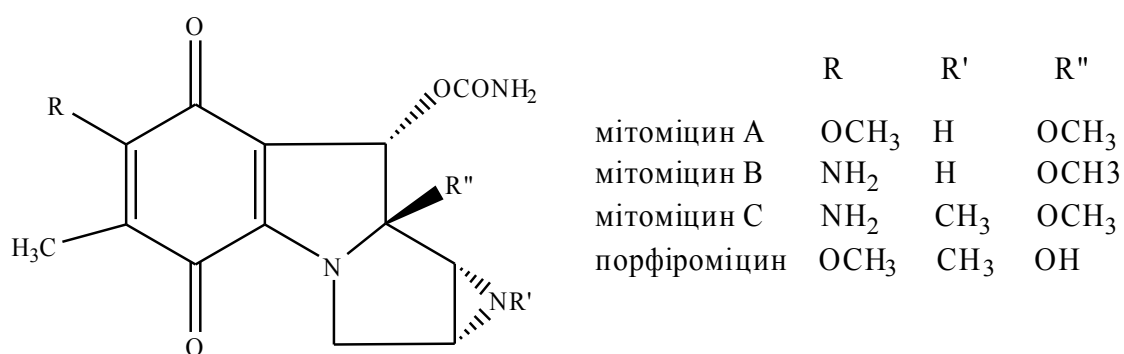
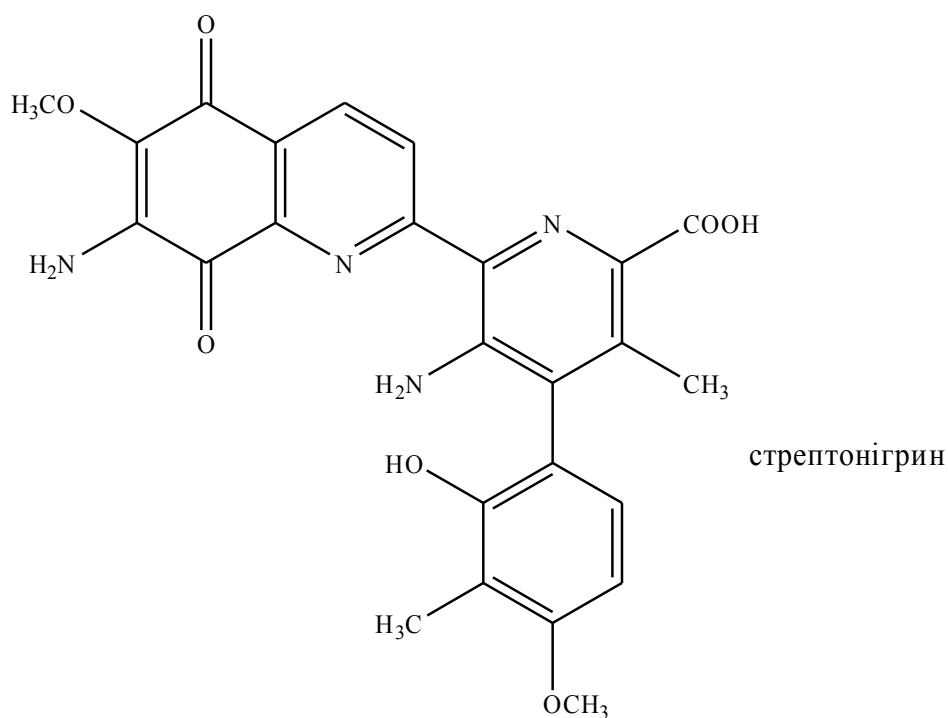


колхіцин: $R=COCH_3$
колхамін: $R=CH_3$



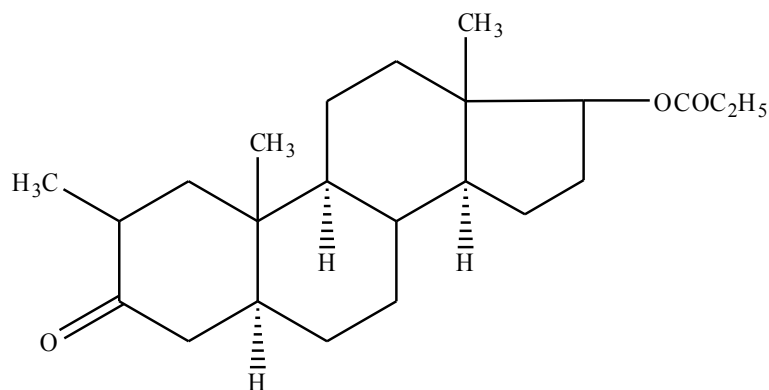
дактиноміцин
(актиноміцин D)





Для лікуванні пухлинних захворювань застосовують також гормональні препарати (естрогени, андрогени, кортикостероїди). Механізм протипухлинної дії цих препаратів пов'язують з їх здатністю змінювати гормональне співвідношення в організмі; не виключено також їх специфічний вплив на пухлинні тканини. Андрогени і естрогени пов'язують зі специфічними для них рецепторами, які знаходяться як в тканинах мішенях, так і в пухлинних тканинах, і це може також мати відношення до механізму дії цих препаратів.

Медротестрон пропіонат – (2- α -метилдигідротестостерон), за будовою близький до тестостерону пропіонату, однак він має меншу андрогенну дію і більш високу анаболітичну властивість. Він проявляє протипухлинну дію при раку молочної залози.

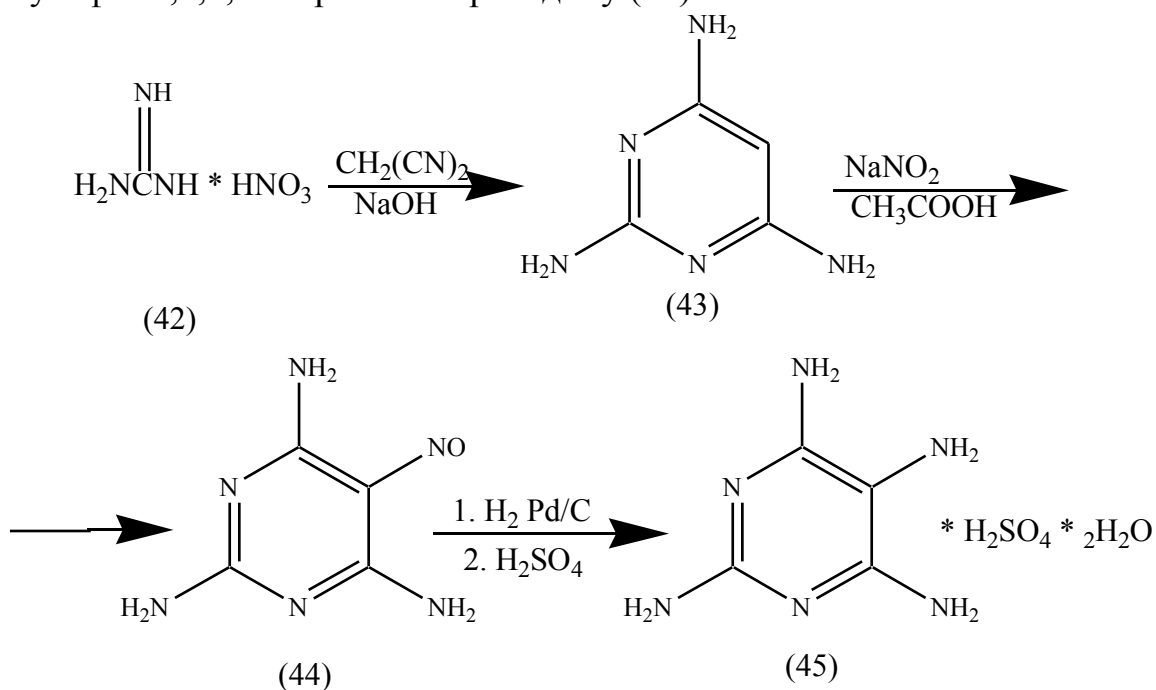


Медротестрон пропіонат

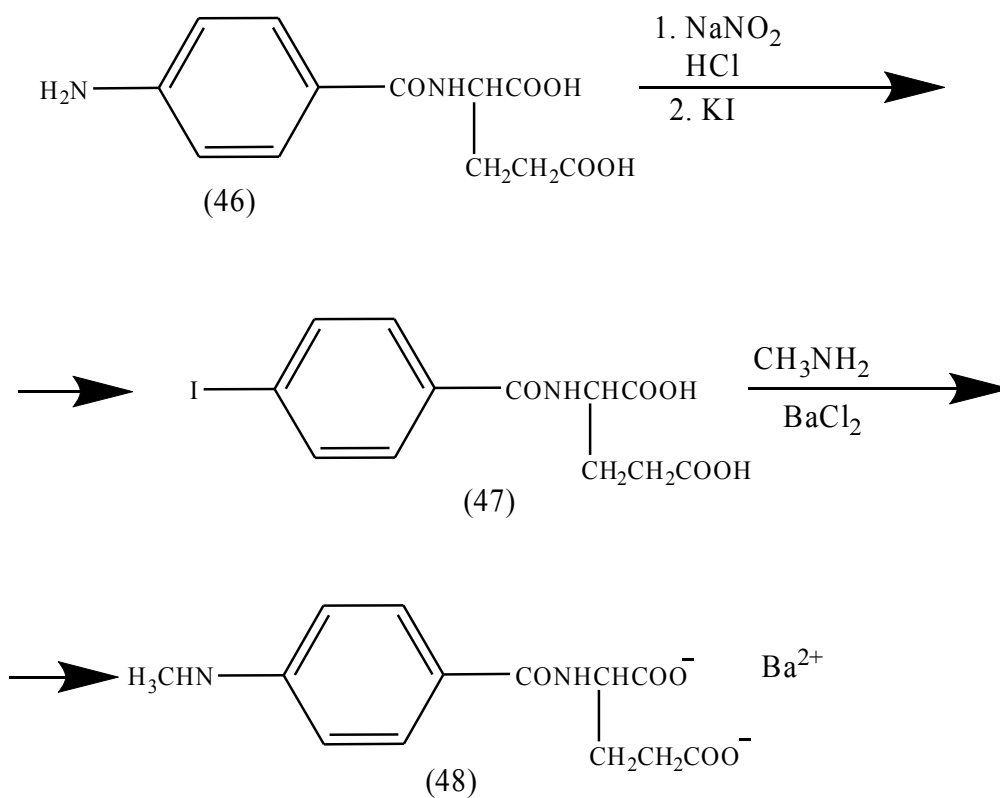
В синтезі протипухлинних препаратів використовують різні методи.

Метотрексат отримують конденсацією 2,4,5,6-тетраамінопіримідина з 1,1,3-трихлорацетоном і 2-(4,7-метиламінобензамідо) глутаратом барію.

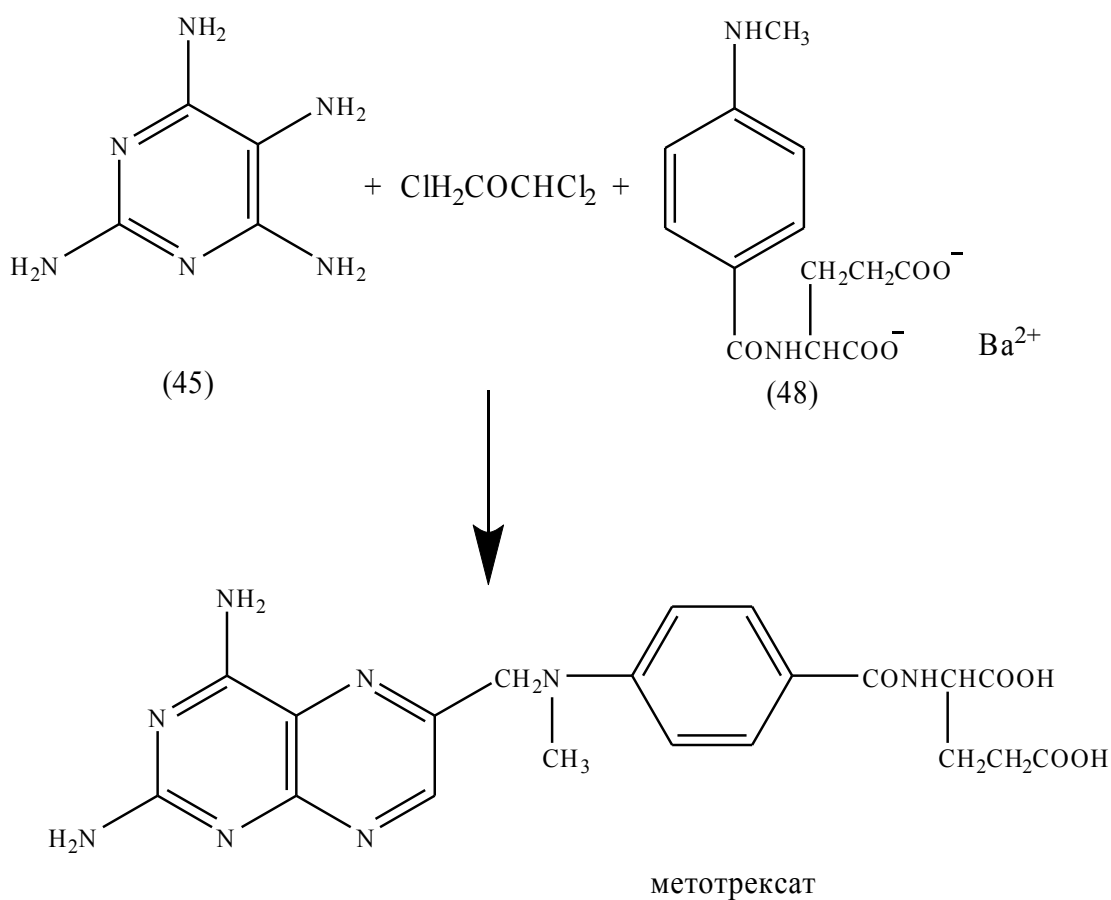
Для отримання 2,4,5,6-тетраамінопіримідина нітрат гуанідину (42) конденсують з малондинітрилом в присутності лугу. Отриманий при цьому 2,4,6-триамінопіримідин (43) нітروزують нітритом натрію в оцтовій кислоті. Наступне відновлення нітрозопохідного (44) і обробка сірчаною кислотою дають сульфат 2,4,5,6-тетраамінопіримідину (45):



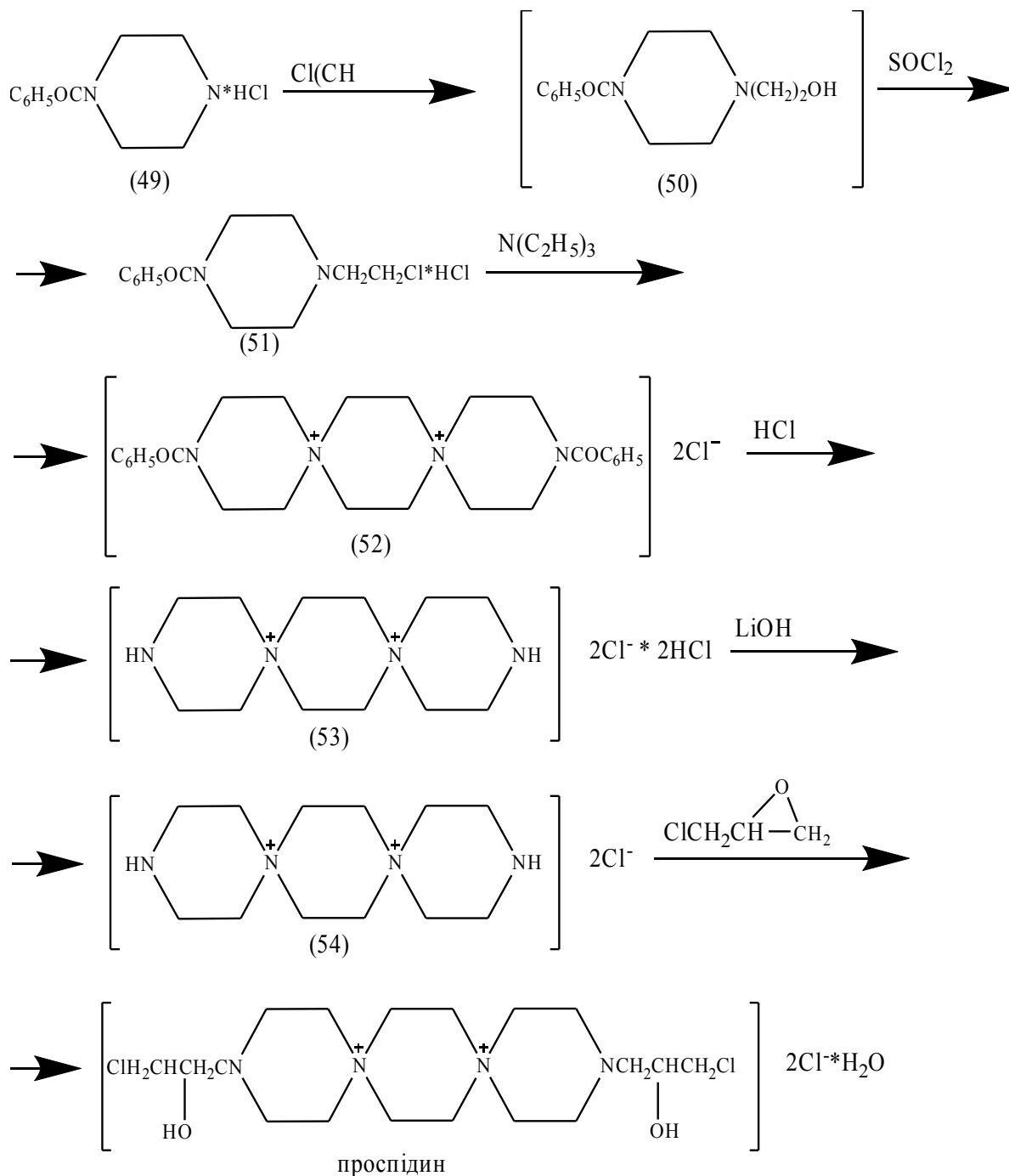
2-(4-Метиламінобензамідо) глутарат барію (48) отримують діазотуванням п-амінобензоїл-L-глутамінової кислоти (46), подальшою обробкою соли діафонію розчином йодиду калію і конденсацією утвореної при цьому п-йодбензоїл-L-глутамінової кислоти (47) з метиламіном в присутності хлориду барію:



Потім здійснюють трьохкомпонентну конденсацію отриманих сполук (45) і (48), і 1,1,3-трихлорацетону:



Для отримання проспідину гідрохлорид N-бензоїлпіперазину (49) алкілюють 2-хлоретанолом у присутності лугу. Отриманий 1-бензоїл-4-гідроксиетилпіперазин (50) обробкою тіонилхлоридом переводять в гідрохлорид 1-бензоїл-4-хлоретилпіперазину (51), взаємодією якого з триетиламіном отримують сполуку (52):



1.3 Нейрофармакологічні препарати

Нервова система організму здійснює координацію діяльності спеціалізованих клітин. Вона передає імпульс від однієї частини тіла до іншої, в результаті чого організм реагує на подразники як єдине ціле.

Порушення нервової системи призводить до порушення координації і до загибелі організму.

Сукупність утворених нервовою тканиною органів дозволяє керувати всіма фізіологічними функціями і обміном речовин організму й здійснювати зв'язок його з зовнішнім середовищем.

Централізоване управління організмом здійснює центральна нервова система (ЦНС), яка включає головний і спинний мозок. Зв'язок органів і тканин з центральною нервовою системою здійснюється за допомогою периферичної нервової системи шляхом передачі нервових імпульсів. Нервова тканина побудована з нервових клітин – нейронів (рис. 2). Для них характерна наявність великої кількості відростків – дендритів, які здатні сприймати нервові подразнення і передавати збудження нервовій клітині. Найдовший відросток називають аксоном, саме через нього здійснюється зв'язок з іншими клітинами.

Нервова система перетворює подразнення – фізичні (світло, звук, температура, тиск, дотик), хімічні (від речовин, що знаходяться в повітрі, їжі або рідинах внутрішніх середовищ організму), що надійшли через органи відчуттів, в нервовий імпульс. В основі цих перетворень лежить хімічне перетворення біомолекул. Дратівливий стимул сприймається високоспецифічним білком-рецептором, який знаходиться в збудливій мембрані. В результаті такої взаємодії змінюється конформація білка, проникність мембрани, активність зв'язаного з мембраною фрагмента, іонний транспорт через мембрану, що призводить до багаторазового посилення відповіді на початковий стимул. Функціональні зміни рецептора зворотні.

Вторинний сигнал через нервові волокна надходить в центральну нервову систему, де він переробляється, а потім надсилає у відповідь імпульс у периферію.

Комунікація між нервовими клітинами здійснюється спеціалізованою структурою синапсом (synapsis, від грец. зіткнення, з'єднання). Нервові імпульси передаються через синапси за допомогою хімічних речовин - нейромедіаторів. Зазвичай їх роль виконують легко дифундуючі біогенні аміни - ацетилхолін (холінергічний синапс) і норадреналін (адренергічний синапс).

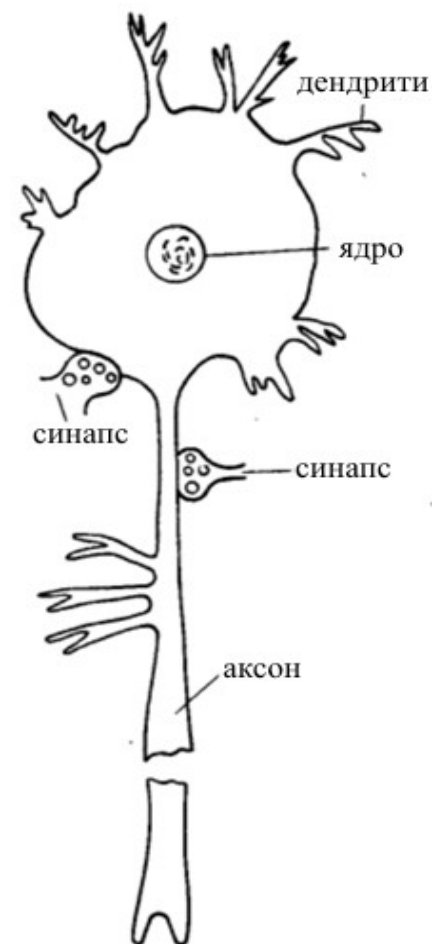


Рис. 2. Схематичне зображення нервової клітини

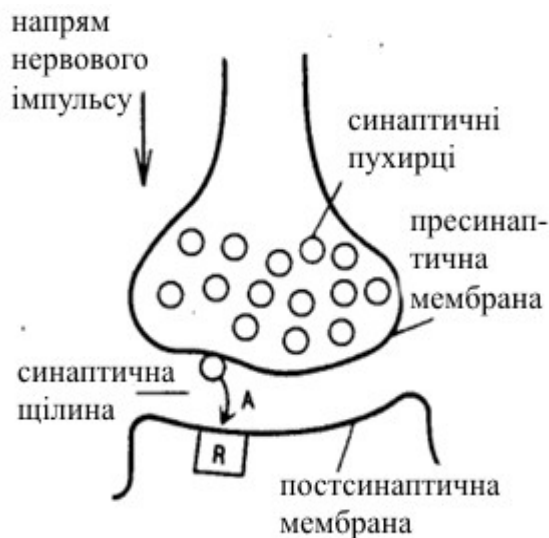
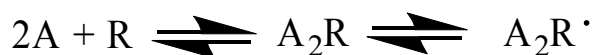


Рис. 3. Схематичне зображення синапсу: А - ацетилхолін, Р - рецептор

Найбільш добре вивчений холинергічний синапс (рис. 3). У нервовому закінченні, який передає нервовий імпульс клітині знаходиться так звана пресинаптична мембрана. Сприймає цей нервовий імпульс мембрана іншої клітини - постсинаптична мембрана. Між мембранами знаходиться синаптична щілина шириною близько 50 нм. У кінці пресинаптичного аксона є синаптичні пухирці (везикули), що містять ацетилхолін.

При надходженні нервового імпульсу відбувається вивільнення ацетилхоліну в синаптичну щілину. Дифундуючи через щілину, він досягає постсинаптичної мембрани і зв'язується зі специфічними рецепторами.

Взаємодія ацетилхоліну з рецептором супроводжується зміною проникності мембран. Зростає провідність іонів Na^+ всередину клітини і іонів K^+ з клітини. Струм іонів Na^+ в клітину призводить до деполяризації постсинаптичної мембрани (рис. 4) і ініціює виникнення потенціалу дії в сусідньому нейроні (постсинаптичному). Встановлено, що з молекулою рецептора (закритий канал) зв'язуються дві молекули ацетилхоліну, відкриваючи іонний канал (R^*). Схематично це може бути представлено в такий спосіб:



За період життя відкритого каналу (1 мс) по ньому проходить 10^4 іонів.

Ацетилхолін вивільняється квантами в залежності від потенціалу дії пресинаптичної мембрани. Виділенню ацетилхоліну сприяють іони Ca^{2+} , що знаходяться у внутрішньоклітинній рідині. При деполяризації пресинаптичної мембрани відбувається вихід іонів Ca^{2+} , що забезпечує злиття синаптичних пухирців з пресинаптичної мембраною.

В процесі передачі нервового імпульсу постійно відбувається біосинтез ацетилхоліну (за участю ацетилкоферменту А) і його гідроліз під дією ацетилхолінестерази:

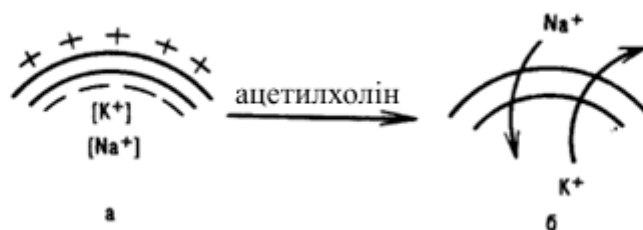
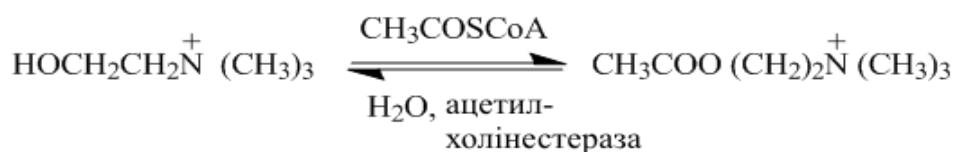


Рис. 4 . Зміна поляризації постсинаптичної мембрани у процесі передачі нервового імпульсу:

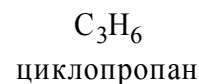
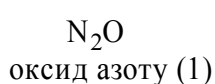
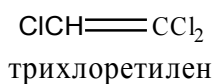
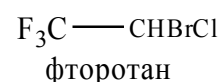
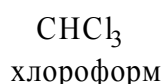
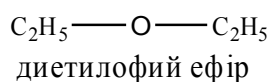
а – поляризована постсинаптична мембрана ($\approx 0,75$ мВ) (у клітині висока концентрація іонів K^+ і низька концентрація іонів Na^+); *б* – деполяризована постсинаптична мембрана (≈ 0 мВ) (іони Na^+ поступають у клітину, іони K^+ виділяються з клітини)



Для лікування захворювань і функціональних розладів нервової системи запропоновано досить багато лікарських препаратів. Одні з них діють переважно на центральну нервову систему, інші - на периферичну нервову систему. При оперативних втручаннях в організм необхідно буває відключити на час нервову систему, що також досягається дією відповідних препаратів.

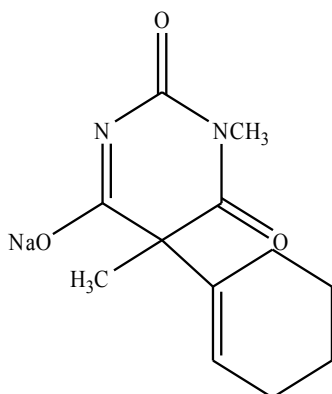
Кілька груп лікарських речовин, що діють на центральну нервову систему, знайшли широке застосування в медицині. До них відносяться: засоби для наркозу, снодійні, психотропні, анальгезуючі і протизапальні препарати.

Засоби для наркозу. Засоби для наркозу застосовують для загального знеболювання (анестезії) організму. Найбільш часто така необхідність виникає при хірургічних операціях. Наркотичні властивості проявляють різні хімічні речовини. Для інгаляційного наркозу зазвичай використовують легколетючі речовини, такі як диетиловий ефір, хлороформ, фторотан, трихлоретилен та ін., а також газоподібні речовини - оксид азоту (I) і циклопропан.

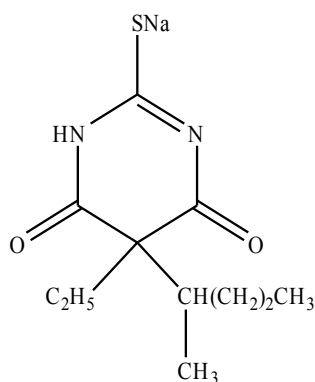


Наркоз може здійснюватися також неінгаляційними наркотичними речовинами, до складу яких входить один або кілька компонентів. Для цієї мети застосовують барбітурати (гексенал, тіопентал-натрій), а також

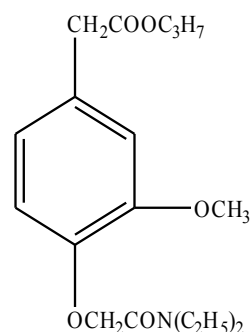
небарбітурові препарати (пропанідид, предіон для ін'єкцій і ін.). Прийом вищевказаних препаратів викликає нетривалий наркоз (30-40 хв).



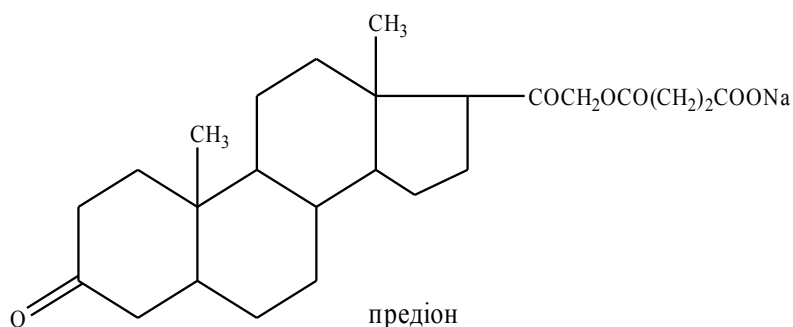
гексанал



тіопентал-натрій



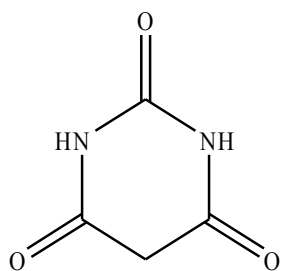
пропанідин



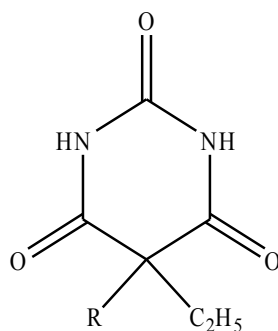
предіон

Снодійні препарати. Снодійну дію виявляють барбітурати, похідні бензодіазепіну, деякі галогенпохідні аліфатичного ряду, пептиди.

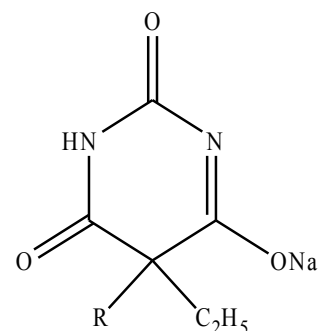
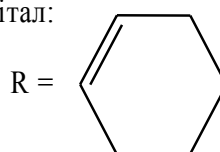
До барбітуратів відносяться: барбітал (веронал), фенобарбітал, барбамін, етамінал натрій (нембутал), циклобарбітал. В основі їх структури лежить барбітурова кислота.



барбітурова кислота

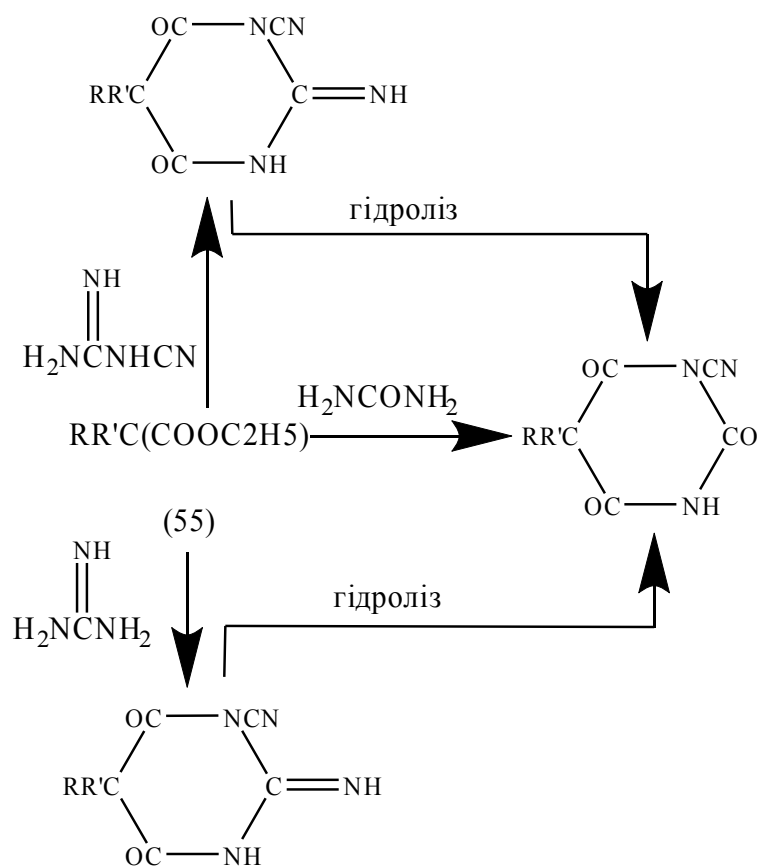


барбітал: R=Et
фенобарбітал: R=Ph
циклобарбітал:

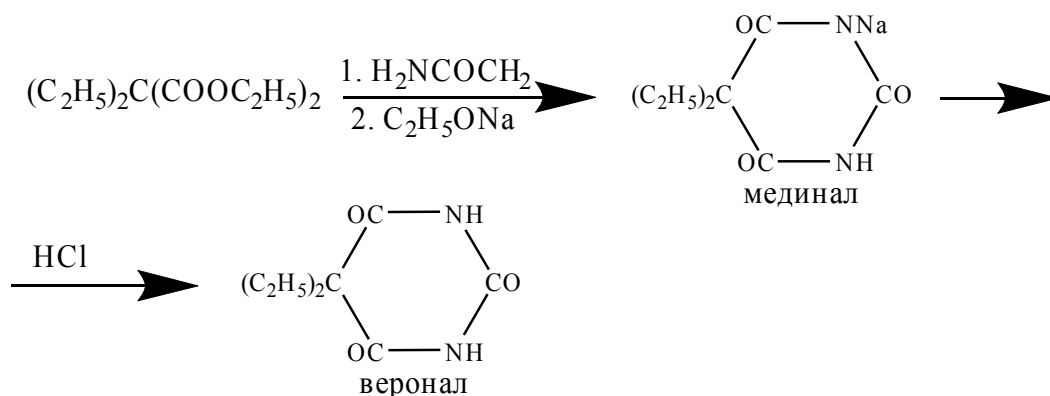


барбамін:
R=(CH2)2CHMe2
нембутал:
R=CHMe(CH2)2Me

Загальним методом синтезу барбітуратів (56) є конденсація ефірів діалкілмалонової кислоти (55) з сечовиною, гуанідином або діціанамідом:

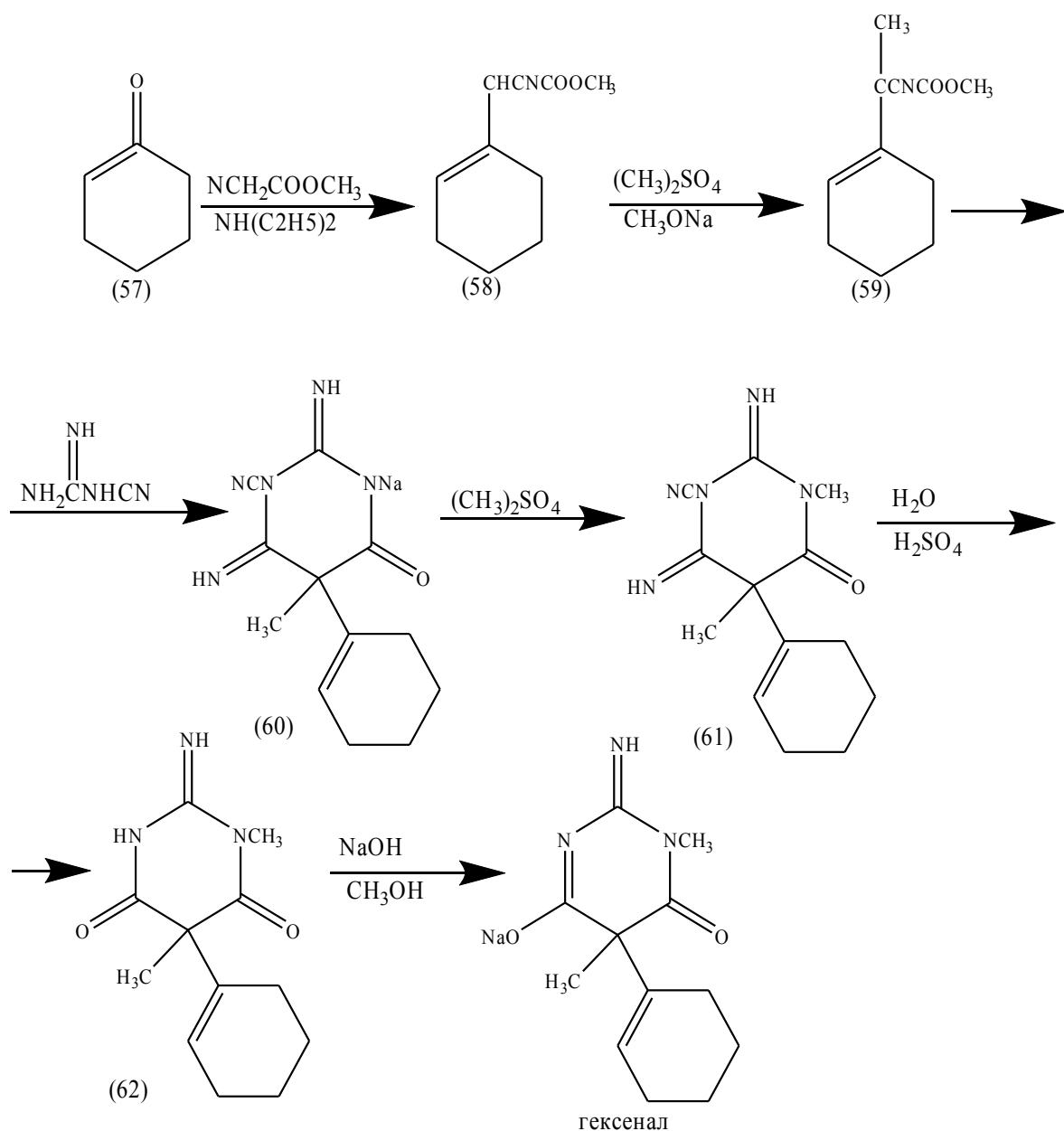


Для отримання вероналу діетиловий ефір малонової кислоти конденсують з сечовиною в присутності етоксиду натрію. Натрієву сіль діетілбарбітурової кислоти (мединал), яка при цьому утворюється, обробляють соляною кислотою:

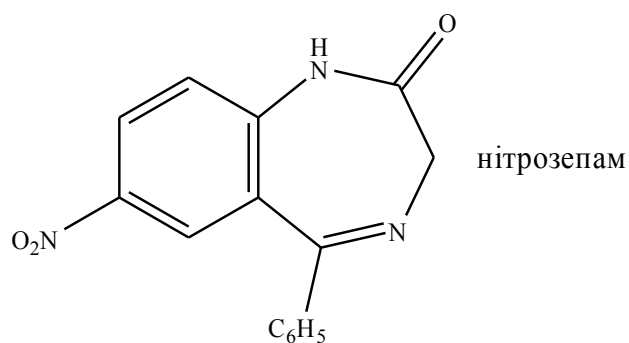


При необхідності введення аліциклічних і ароматичних замісників синтез ускладнюється. Так, для отримання гексенала здійснюють конденсацію циклогексанону (57) з метиловим ефіром ціанооцтової кислоти в присутності діетиламіну, після чого отриманий заміщений ціанооцтовий ефір (58) метилують диметилсульфатом. Ефір, який при цьому утворився

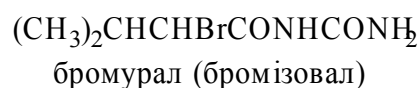
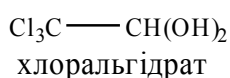
(59) конденсують з диціанамідом. Отримані при цьому з'єднання (60) метилують, а потім обробляють 50%-ю сірчаною кислотою. Отримане при цьому похідне барбітурової кислоти (62) дією NaOH в метиловому спирті переводять в гексенал:



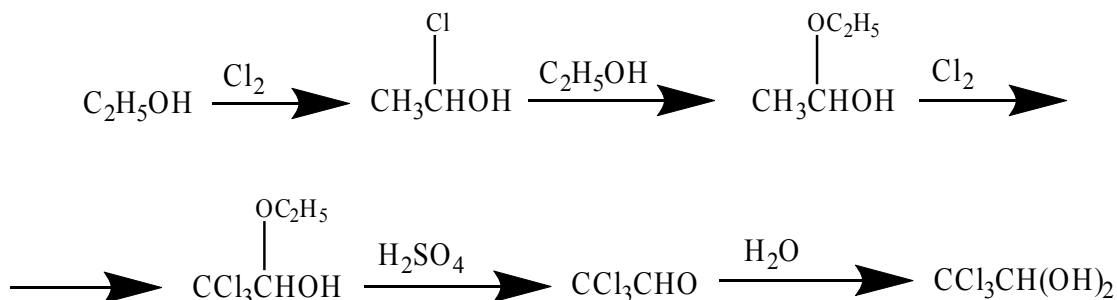
З похідних бензодіазепіну сильну снодійну дію проявляє його нітропохідне - нітразепам (неозепам). Зазвичай похідні бензодіазепіну відносяться до транквілізаторів. Снодійну дію нітразепаму обумовлюється впливом на підкіркові структури мозку і зменшенням емоційного збудження і напруги. Препарат підсилює також дію інших снодійних засобів і анальгетиків.



Серед галогенопохідних аліфатичного ряду снодійну дію виявляють хлоральгідрат, бромурал (бромізовал) і деякі інші представники.

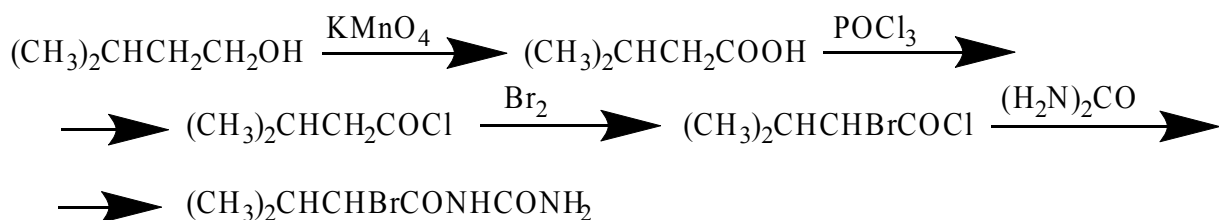


Хлоральгідрат отримують хлоруванням етилового спирту. Спочатку утворюється монохлорпохідне, подальшу взаємодію якого з етиловим спиртом дає етоксіпохідне. Подальше хлорування призводить до заміщення атомів водню метильної групи на атоми хлору. Гідроліз отриманого з'єднання дає хлораль, який, взаємодіючи з водою, переходить в хлоральгідрат:



Незважаючи на те, що хлоральгідрат давно використовується як снодійний препарат, він не втратив свого значення і в даний час.

У синтезі бромурала вихідним з'єднанням служить ізопентіловий спирт, окисленням якого, наприклад, перманганатом калію отримують ізовалеріанову кислоту, а з неї дією POCl_3 - хлорангідрид ізовалеріанової кислоти. Подальше бромовання цього хлорангідриду призводить до хлорангідридами α -бромізовалеріанової кислоти, конденсація якого з сечовиною дає бромурал:



Він проявляє заспокійливу і помірну снодійну дію. Перераховані вище снодійні препарати є лише найбільш типовими представниками подібних препаратів.

У фізіологічних умовах сон викликається пептидами. Для деяких з них, наприклад для пептиду δ -сну, встановлена амінокислотна послідовність:



Однак використання пептидів в якості медичних препаратів зустрічає великі труднощі через їх лабільність і відсутність відповідних лікарських форм. Проте очевидно, що в майбутньому цим з'єднанням буде належати провідна роль в медичній практиці.

Психотропні препарати. Нервові захворювання, що виникають при функціональних розладах нервової системи, надзвичайно важкі і важко піддаються лікуванню. Тільки в 1952 році була виявлена специфічна ефективність аміназину і резерпіну при лікуванні психічних захворювань. Синтезовані різні аналоги аміназину і резерпіну і показано їх лікувальну дію при таких захворюваннях, як шизофренія, маніакальні синдроми, депресивні стани, гострі алкогольні психози.

Всесвітня організація охорони здоров'я запропонувала в 1966 році таку класифікацію психотропних препаратів:

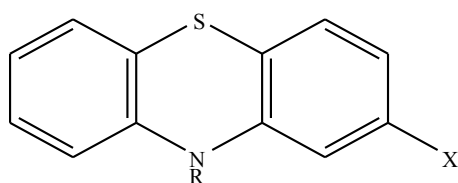
- 1) нейролептики (великі транквілізатори),
- 2) седативні засоби (малі транквілізатори),
- 3) антидепресанти,
- 4) психостимулятори,
- 5) психодислептики (галюциногени, психозоміметичні речовини).

Кожна з цих груп відрізняється специфічністю дії по відношенню до різних психозів.

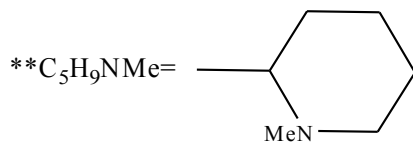
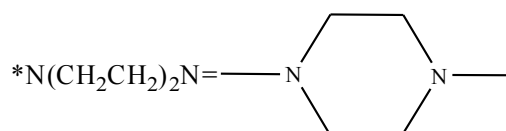
Нейролептики (великі транквілізатори) виявляють заспокійливу дію зі зменшенням реакцій на зовнішнє збудження, знімають напруженість, пригнічують відчуття страху і знижують агресивність. Вони мають антипсихотичну активність, пригнічують марення і галюцинації, надають лікувальний ефект при шизофренії та інших психічних захворюваннях. Механізм дії нейролептиків остаточно не встановлено, але найбільш вивчено їх вплив на процеси синаптичної передачі нервових імпульсів.

До нейролептиків відносяться похідні фенотіазину, бутирофенону і деякі інші.

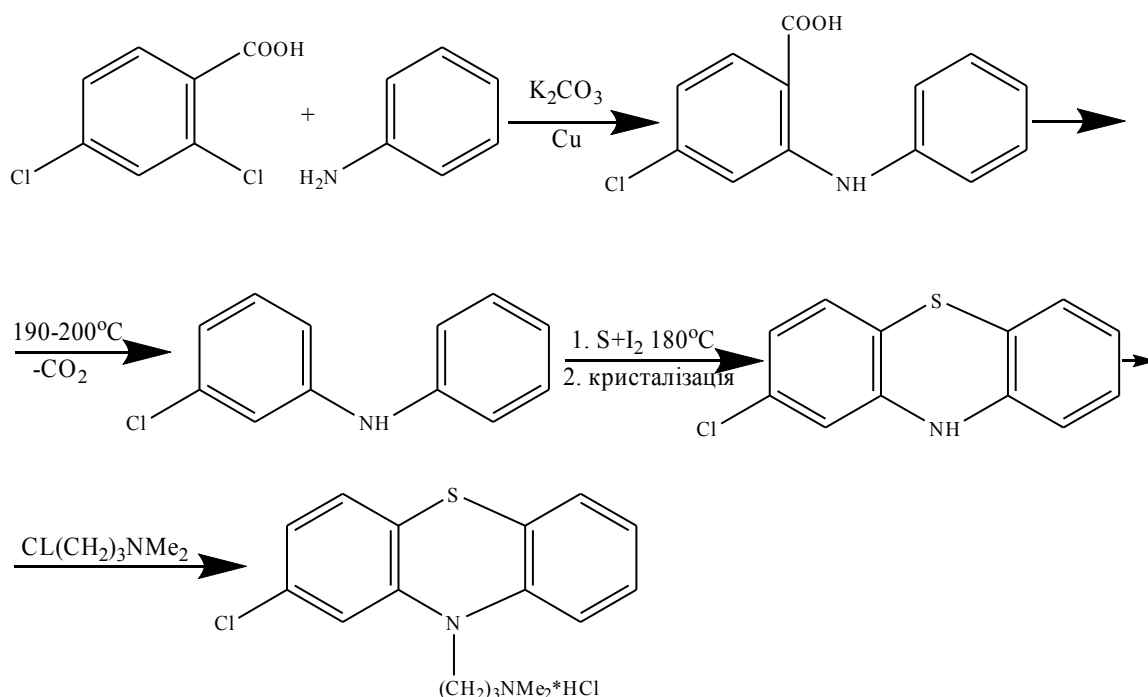
В основі фенотіазинових нейролептиків лежить гетероциклічна система, яка містить два гетероатома - сірку і азот. Деякі препарати цього ряду наведені нижче:



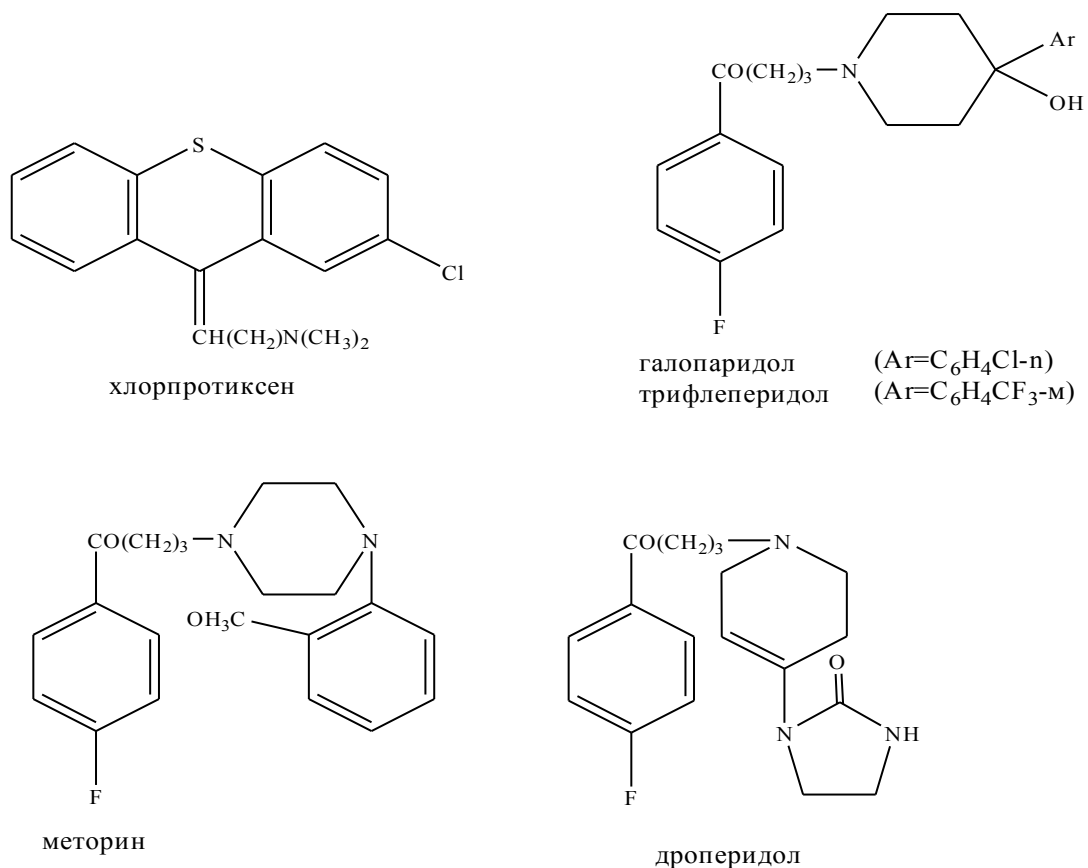
аманазин	$(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2$	Cl
пропазин	$(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2$	H
левомепропазин	$\text{CH}_2\text{CHMeCH}_2\text{NMe}_2$	OMe
алімамазин	$\text{CH}_2\text{CHMeCH}_2\text{NMe}_2$	H
метеразн	$(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NMe}^*$	Cl
етаперазин	$(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OH}^*$	Cl
френолон	$(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OCOC}_6\text{H}_3(\text{OMe}_3)=3, 4, 5^*$	Cl
трифтазин	$(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NMe}^*$	CF_3
фторфаназин	$(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OH}^*$	CF_3
тіопроперазин	$(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NMe}^*$	SO_2NMe_2
перициазин	$(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NOH}^*$	CN
тіоридазин	$(\text{CH}_2)_2\text{NC}_5\text{H}_9\text{NMe}^{**}$	SMe



При синтезі аміназину виходять з 2,4-діхлорбензойної кислоти (63), конденсація якої з аніліном (64) дає 2-феніламіно-4-хлорбензойну кислоту (65), а подальше декарбоксилювання нагріванням при 190-200 °С - 3-хлордифеніламін (66). Обробка його сіркою в толуолі в присутності йоду дає суміш 2- і 4-хлорфенотіазинів, які розділяють кристалізацією з хлорбензолу. Алкілювання 2-хлорфенотіазину (67) 3-диметиламінопропілхлоридом призводить до аміназину:

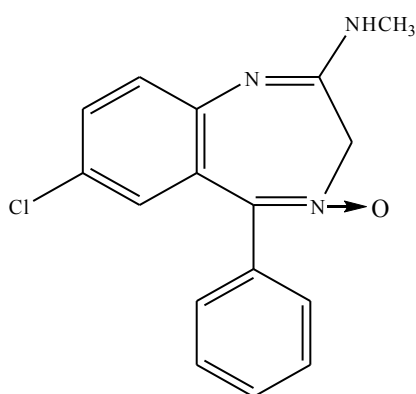


Нейролептичну активність проявляють також похідні тіоксанта, наприклад хлорпротиксен. Досить численна група нейролептиків відноситься до похідних бутирофенона. Як медичні препарати використовують галоперидол, трифлуперидол, меторін, дроперидол.

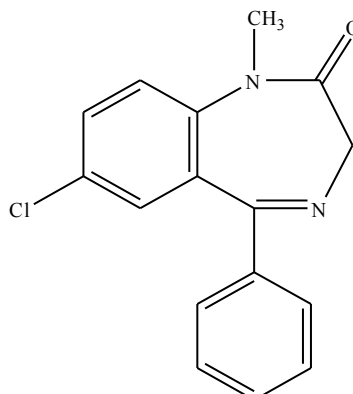


Седативні засоби (малі транквілізатори) діють заспокійливо на центральну нервову систему. Вони зменшують емоційну напруженість,

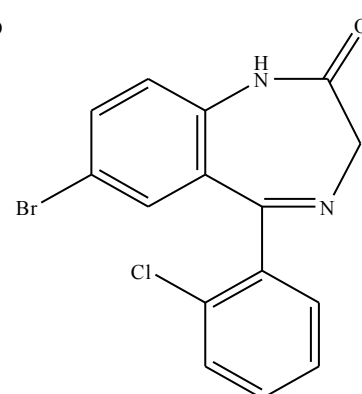
тривогу і страх. На відміну від нейролептиків не виявляють антипсихотичного ефекту. Найбільш важливими з них в даний час є похідні бензодіазепіну - хлосепид, сибазон (діазепам, седуксен), феназепам, нозепам, лоразепам, мезапам.



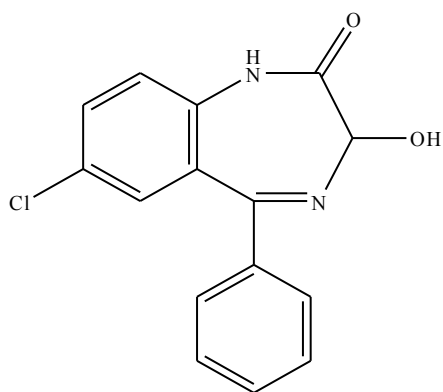
хлосепид



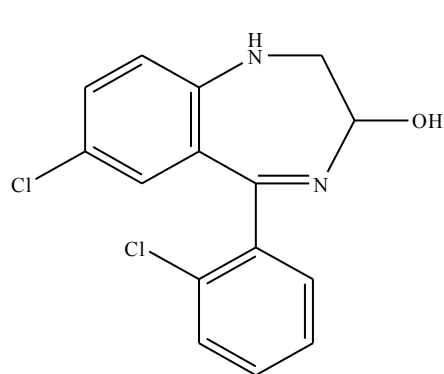
сибазон



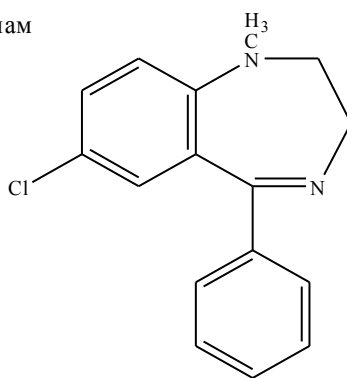
феназепам



нозепам



лоразепам

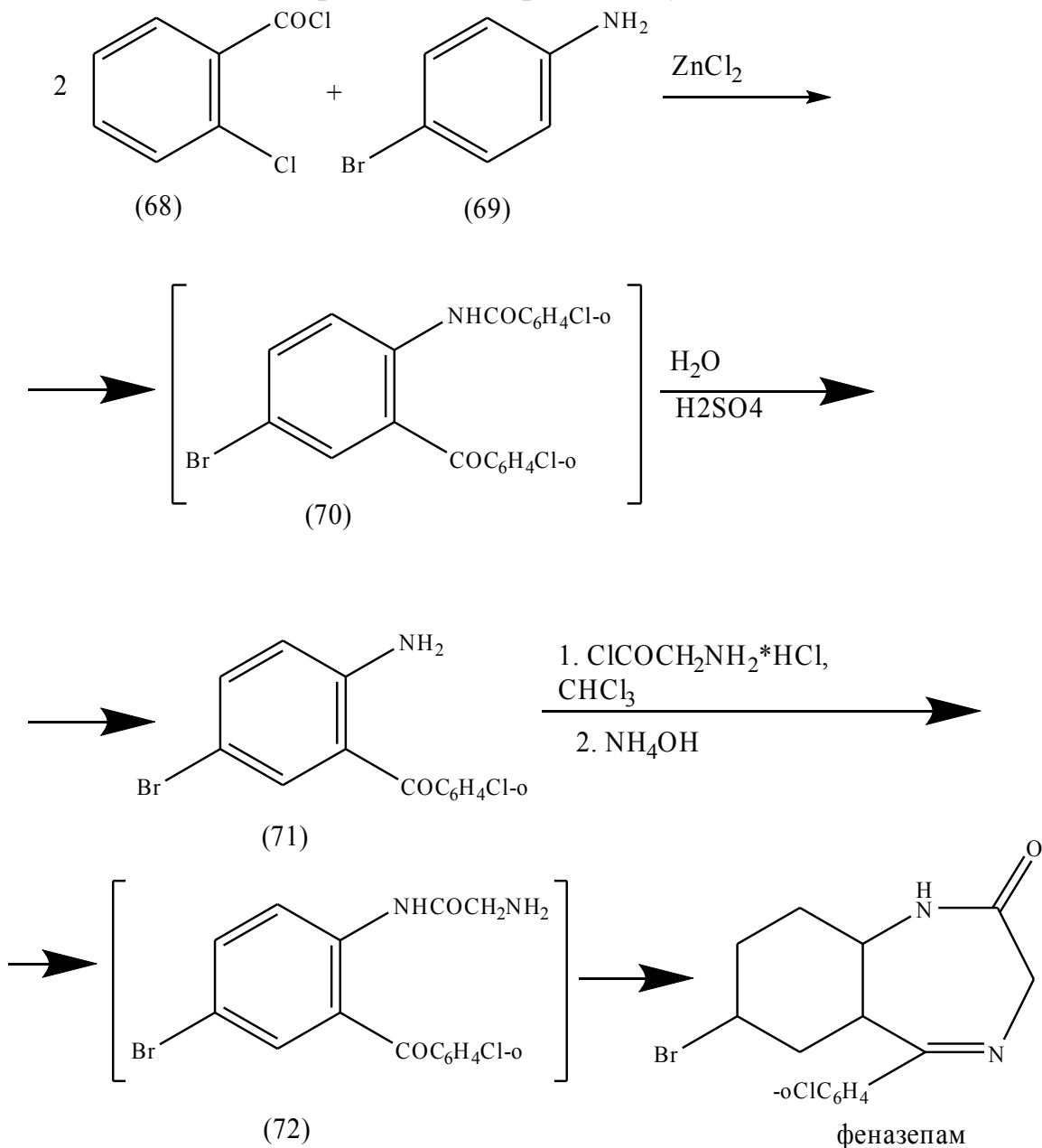


мезапам

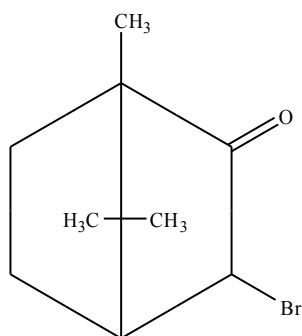
Високоактивним транквілізатором є феназепам. Його застосовують при різних невротичних і психопатичних станах, що супроводжуються тривогою, страхом, підвищеною дратівливістю, а також для купірування алкогольної абстиненції. Він проявляє також протисудомну і снодійну дію.

При синтезі феназепаму здійснюють конденсацію 2-хлорбензоїл-хлориду (68) з п-броманіліном (69) в присутності хлориду цинку і при наступному гідролізі 5-бром-2- (о-хлорбензоїламіно) -2'-хлорбензофенону (70) водною H_2SO_4 , яка утворилася. Ацилування отриманого 2-аміно-5-бром-

2'-хлорбензофенону (70) гідрохлоридом аміноацетил-хлориду в хлороформі і подальша обробка аміаком (для видалення HCl) дають з'єднання (72), термічна циклізація якого призводить до феназепаму:

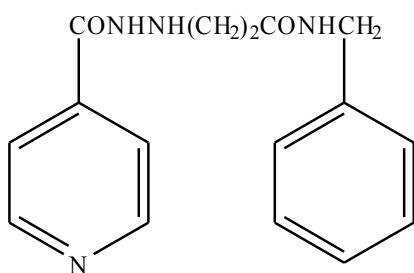


Седативні засоби (малі транквілізатори) виявляють менш виражений заспокійливий ефект у порівнянні з нейролептиками, але вони позбавлені їх багатьох побічних ефектів, в тому числі не створюють залежності від ліків. Седативними властивостями володіють багато речовин кореня валеріани, різних трав, бромкамфара.

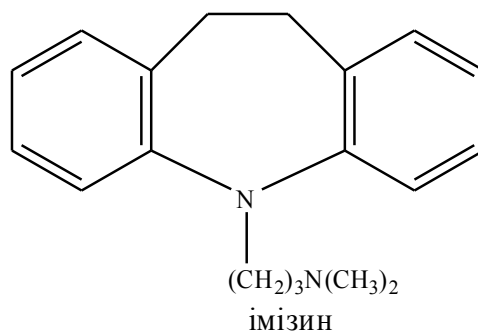


бромкамфора

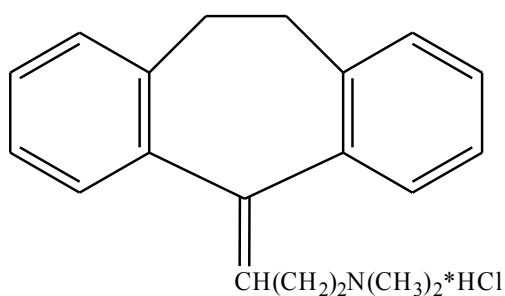
Антидепресанти (ниаламід, імізин, амітриптилін, інказан) застосовують для лікування депресивних станів. Вони різноманітні за будовою і за механізмом дії. Активними антидепресантами є деякі похідні гідразину, наприклад ниаламід. Механізм їх дії пов'язаний з пригніченням ферменту моноамінооксидази. Імізин і амітриптилін не є інгібіторами моноамінооксидази, але інгібують зворотне нейрональне захоплення медіаторних моноамінів. Інказан поєднує в своїй дії оборотне інгібування моноамінооксидази і зворотне нейрональне захоплення моноамінів.



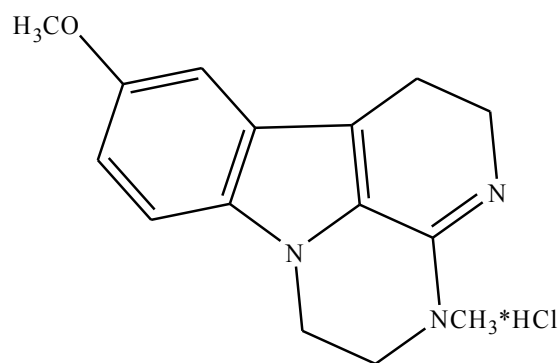
ніаламід



імізин



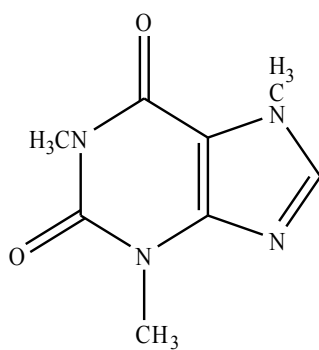
амітриптилін



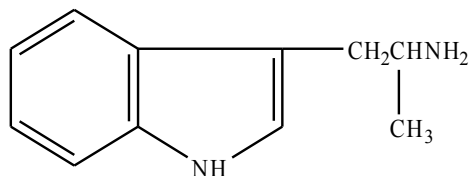
інказан

Психостимулятори стимулюють функції головного мозку і активують психічну і фізичну діяльність організму. Розрізняють психомоторні і ноотропні стимулятори.

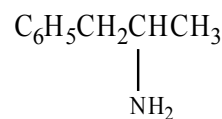
Психомоторні стимулятори активують біоелектричну активність мозку, підвищують витривалість організму. До них відносяться кофеїн, фенамін, індопан, сиднофен, сиднокарб.



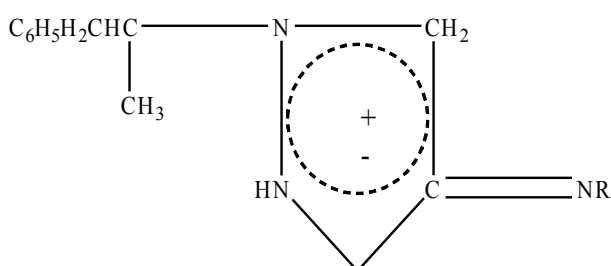
кофеїн



індопан



фенамін



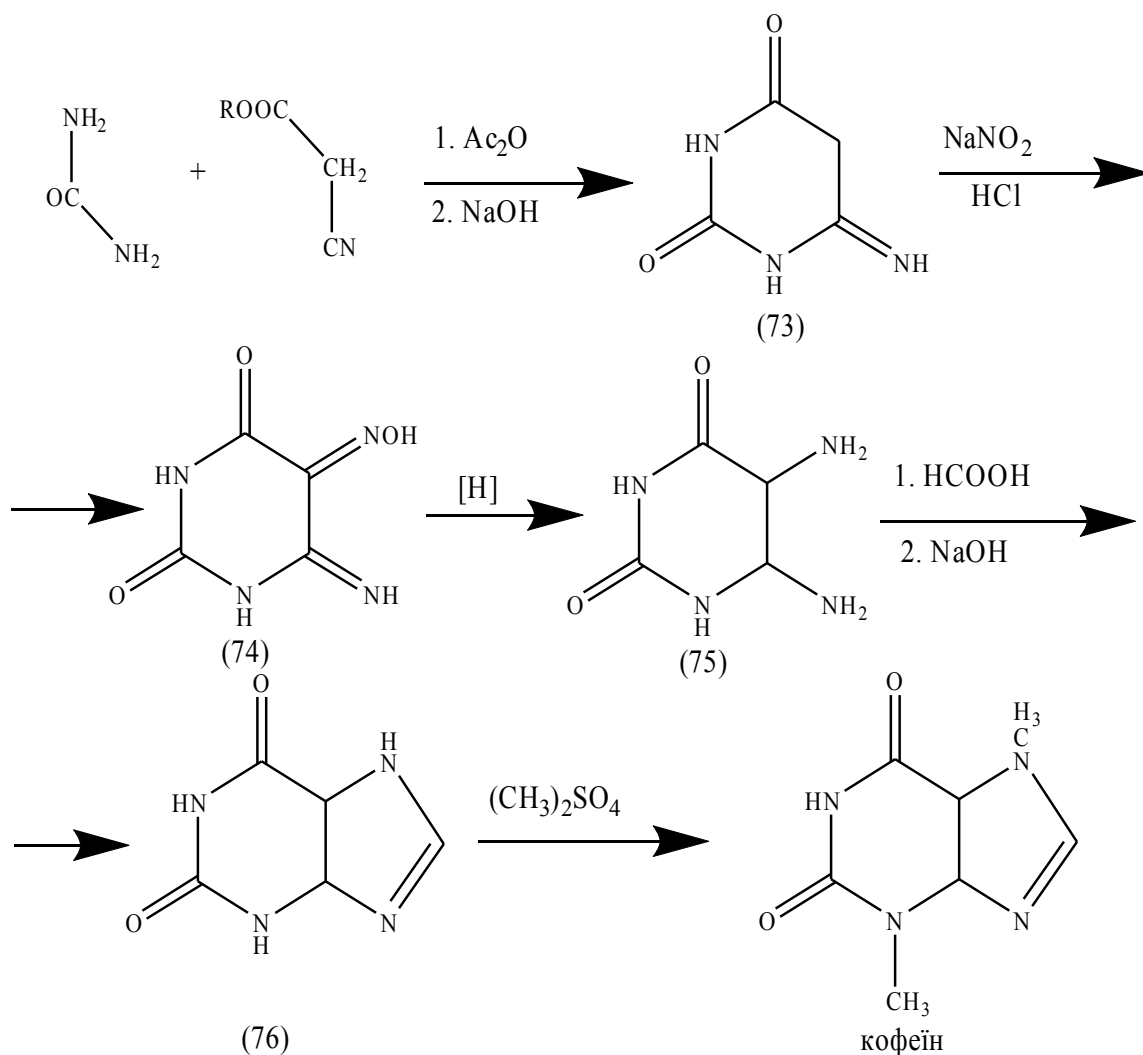
сиднофен; R=H
сиднокарб; R=CONHC₆H₅

Кофеїн належить до групи метилксантинів. За будовою і фармакологічною дією він близький до теоброміну і теофіліну. Він володіє найбільш сильним збудливим впливом на центральну нервову систему.

Менш сильне дію проявляє теофілін і зовсім слабке теобромін. Теофілін сильніше стимулює серцеву діяльність і діурез; це дія слабшає при переході до теоброміну і кофеїну. Відповідно до цього кофеїн використовується як стимулятор нервової системи, а теобромін і теофілін - як серцево-судинні засоби.

Кофеїн підсилює та регулює процеси збудження в корі головного мозку, стимулює розумову активність і працездатність, сприяє зменшенню втоми і сонливості.

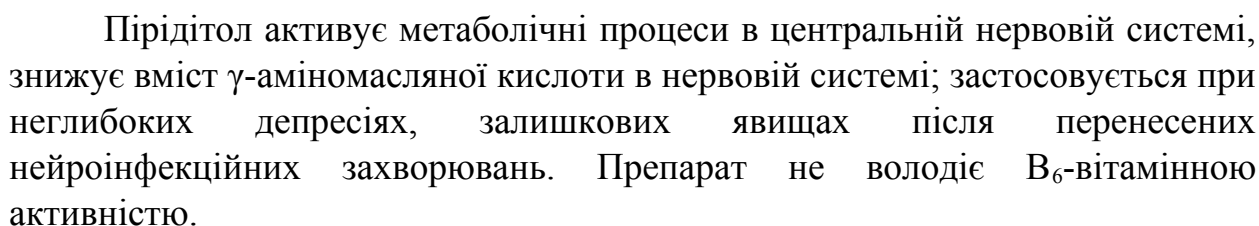
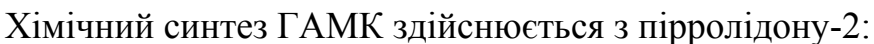
Кофеїн отримують конденсацією сечовини з ціанооцтовим ефіром, нітрозуванням утвореного при цьому з'єднання (73), відновленням отриманого з'єднання (74), наступною конденсацією продукту відновлення (75) з мурашиною кислотою і метилюванням утвореного при цьому ксантину (76) діметилсульфатом при pH 8-9:



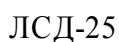
Ноотропні препарати [пірацетам, ГАМК (γ-аміномасляна кислота, аміналон, гаммалон), піридитол] стимулюють навчання, покращують пам'ять і розумову діяльність.

Пірацетам широко застосовують в геронтологічній практиці. γ-аміномасляна кислота міститься в центральній нервовій системі і бере участь в обмінних процесах головного мозку. В даний час її розглядають як медіатор, який бере участь в процесах гальмування в ЦНС. Вона зв'язується зі специфічними ГАМКергічними рецепторами. ГАМК погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр, проте покращує мислення, пам'ять, надає м'яку психостимулюючу дію, сприяє відновленню рухів і мови після порушення мозкового кровообігу.

В організмі ГАМК (78) утворюється з глутамінової кислоти (77) при дії глутаматдекарбоксилази. Розпад ГАМК відбувається за участю моноамінооксидази через 4-оксомасляну кислоту (79) до бурштинової кислоти (80):

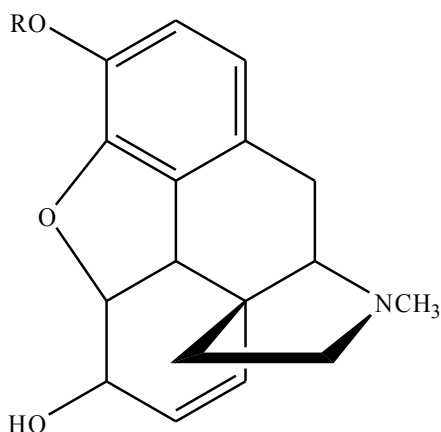


Психодіслептики (галюциногени, психозоміметичні речовини) діють на центральну нервову систему, викликаючи галюцинації. До них відносяться диетиламід лізергінової кислоти (ЛСД-25), мескалін і ін. Зазвичай їх не використовують в якості лікарських речовин.

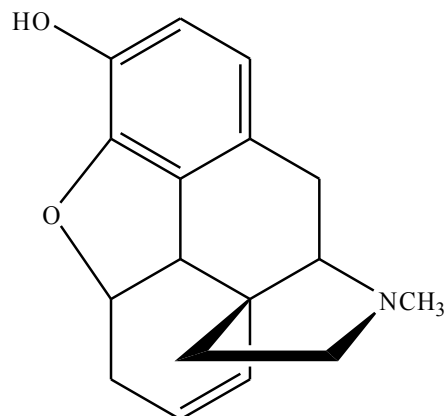


Анальгетики. Анальгетиками називають речовини, здатні ослаблювати або усувати відчуття болю. Їх прийнято поділяти на дві групи: наркотичні анальгетики (морфін, його похідні і синтетичні речовини, що володіють морфіноподібною дією) і ненаркотичні анальгетики (похідні саліцилової кислоти, піразолону, аніліну та інших з'єднань).

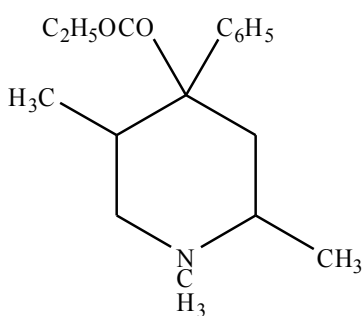
Наркотичні анальгетики [морфін, етилморфін (діонін), кодеїн, 3-гідрокси-N-метилморфіан, промедол, лідол] виявляють сильну анальгезивну активність, але мають здатність викликати ейфорію, діючи на центральну нервову систему, і виявляють наркотичні властивості, що обмежує можливість їх тривалого застосування.



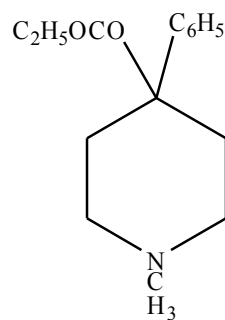
морфін; R=H
кодеїн; R=CH₃
діонін; R=C₂H₅



3-гідрокси-N-метилморфіан



промедол



лідол

Нейрохімічний механізм дії наркотичних анальгетиків повністю не встановлений, проте відомо про їхню взаємодію з опіатними рецепторами мозку. Це дозволило виявити ендogenous ліганди, що зв'язуються з опіатними рецепторами, - нейропептиди [енкефаліни (Д. Хьюз, 1975 р.), ендорфіни (Ч. Лі, Р. Гіллемін, 1975-1976 рр.)]. Є відомості про пригнічуючу дію морфіну на гідроліз ацетилхоліну і на виділення його з нервових закінчень, а також про антисеротонінову активність морфіну.

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
Met-енкефалін

Tyr-Gly-Gly-Pro-Leu
Leu-енкефалін

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser
Thr—Val—Leu—Pro—Thr—Gln

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser
Asn—Lys—Phe—Leu—Thr—Val—Leu—Pro—Thr—Gln
Ala—Ile—Ile—Lys—Asn—Ala—His—Lys—Lys—Gly—Gln

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser
Leu—Thr—Val—Leu—Pro—Thr—Gln

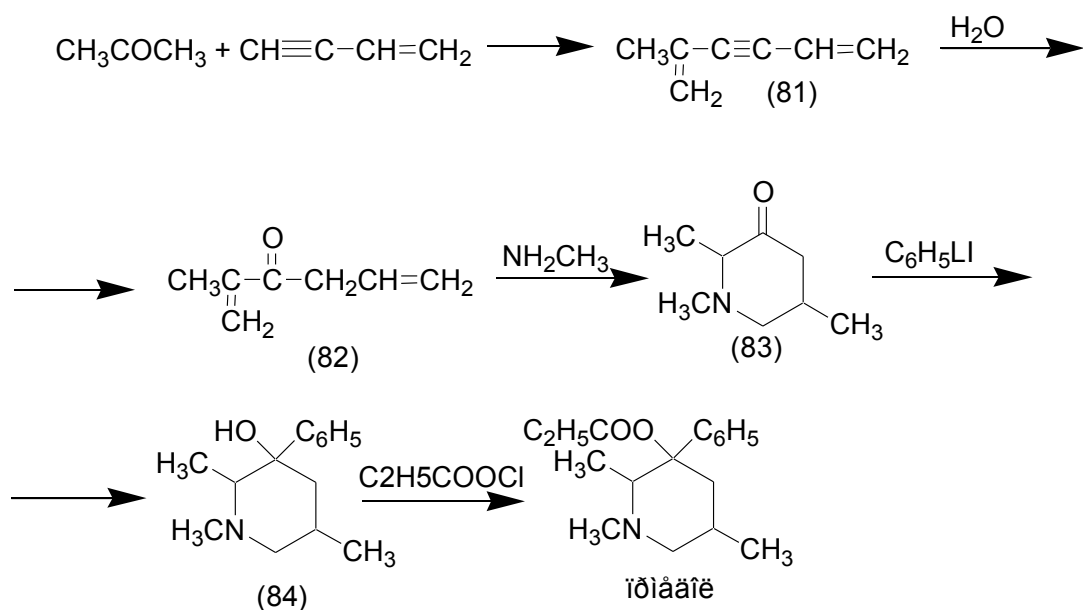
Tyr-Gly-Gly—Phe—Leu—Arg—Lys—Tyr—Pro—Lys

Tyr-Gly-Gly—Phe—Leu—Arg—Lys—Tyr—Pro

Основним джерелом наркотичних анальгетиків є алкалоїди опію, що виділяються з опійного маку. Синтез морфіну було здійснено в 1950 р, але не знайшов промислового застосування внаслідок своєї складності.

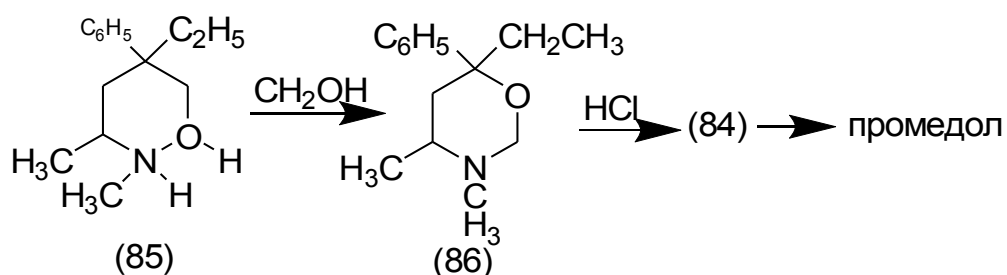
Похідні морфіну - кодеїн і етилморфін - синтезують з морфіну. Простіші замінники морфіну - 3-гідрокси-N-метілморфінан, промедол, лідол – одержують хімічним синтезом.

При синтезі промедолу виходять з ацетону і бутен-1-іна-3 (вініл-ацетилен), конденсація яких призводить до з'єднання (81). Гідратація цього з'єднання по Кучерову дає кетон (82), при взаємодії якого з метиламіном утворюється заміщений піперідон (83). Реакція останнього з феніллітієм дає заміщений піперідол (84), який ацилюють пропіонілхлоридом:

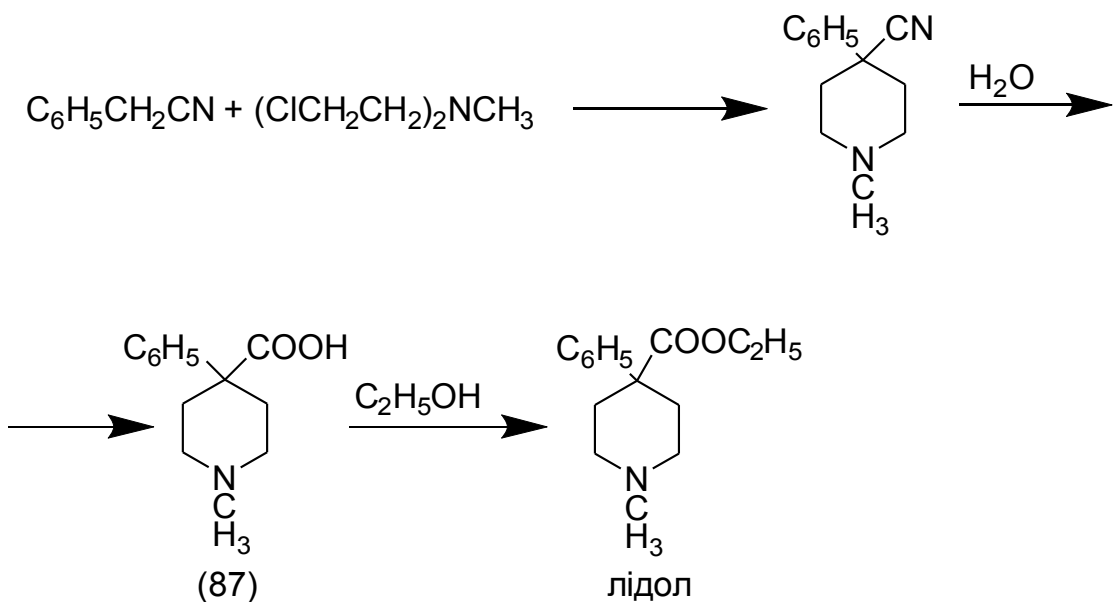


Недоліком даного способу є отримання на кінцевій стадії трьох ізомерів, внаслідок чого виділення цільового з'єднання ускладнене.

Розроблено стереоспецифічний шлях синтезу промедолу з використанням 1,3-оксазін. Для цього аміноспирт (85) обробкою 30%-м формаліном переводять в заміщений 1,3-оксазін (86), який при нагріванні з 18%-ю соляною кислотою дає заміщений піперідол (84):

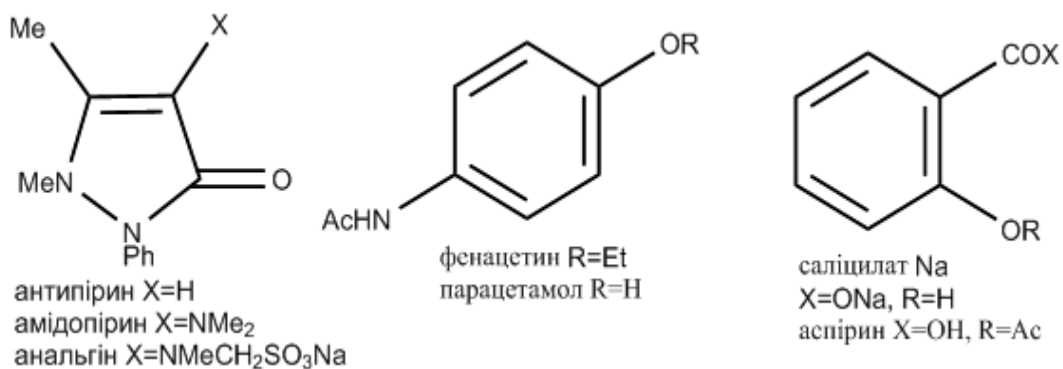


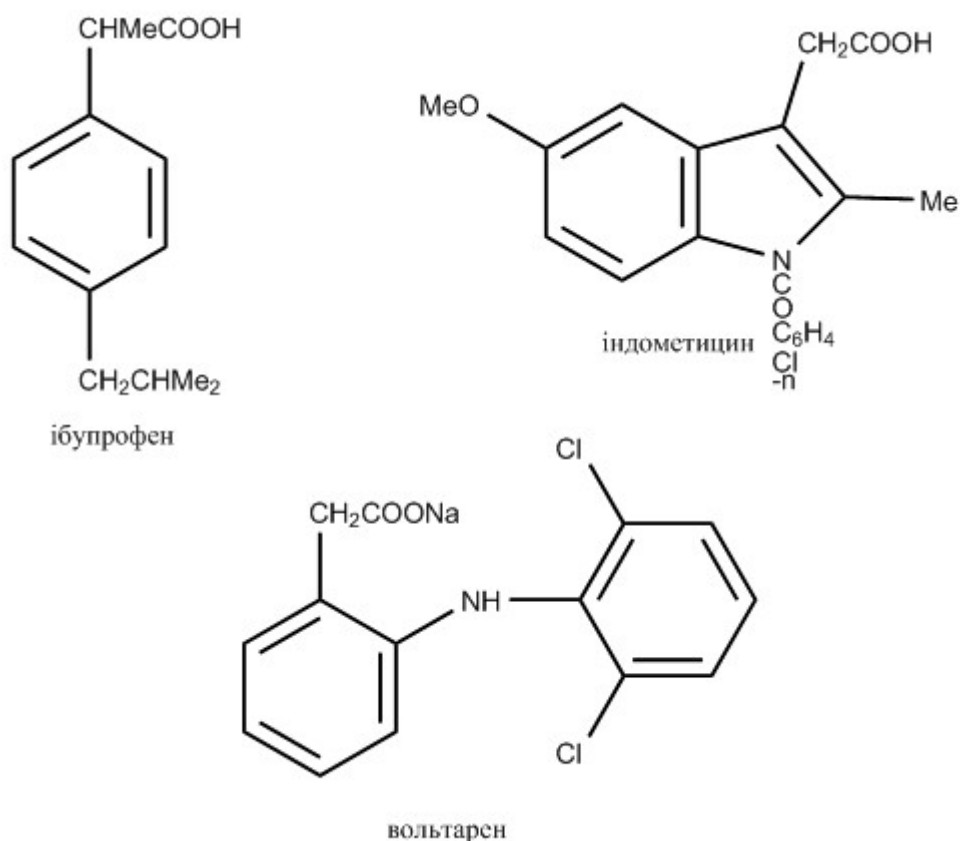
В одному з методів синтезу лідолу виходять з бензилціаніду, конденсація якого з біс (хлоретил) метиламіном і подальше омилення в продукті конденсації нітрильної групи дають кислоту (87), а естерифікація цієї кислоти етиловим спиртом призводить до лідолу:



Ненаркотичні анальгетики виявляють анальгезивну активність при невралгічних, м'язових, суглобових болях, а також при зубному і головному болях. Зазвичай їх анальгетична активність супроводжується жарознижуючим і протизапальним ефектом. Механізм дії ненаркотичних анальгетиків також не встановлено і, вочевидь, досить складний. Припускають, що вони гальмують проведення больових імпульсів в корі головного мозку, діючи на його таламічні центри.

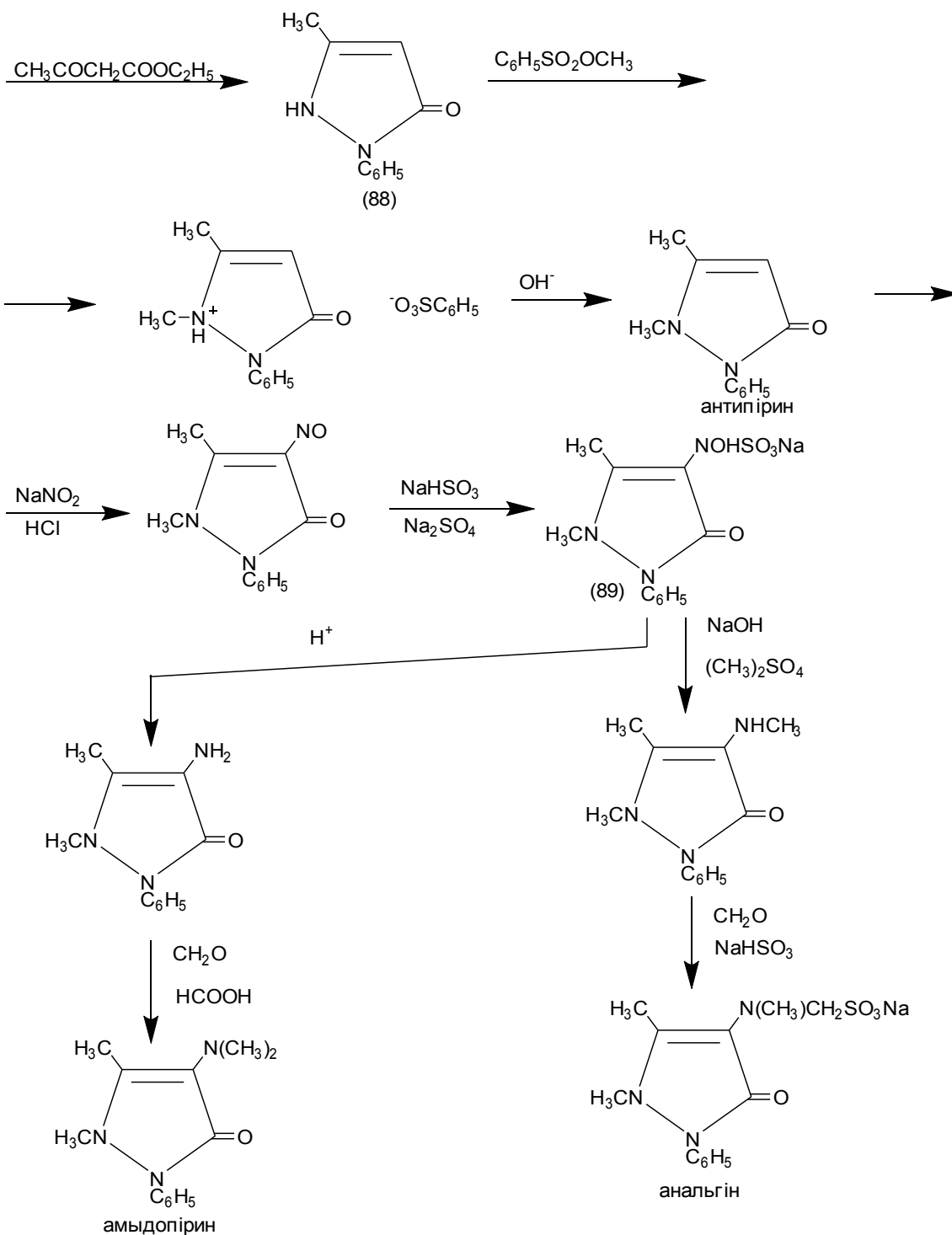
До ненаркотичних анальгетиків відносяться похідні фенілпіразолону [антипирин, амідопирин (пірамідон), анальгін], похідні п-амінофенолу (фенацетин, парацетамол), похідні саліцилової кислоти [саліцилат натрію, аспірин (ацетилсаліцилова кислота), саліциламід], а також препарати інших груп (ібупрофен (бруфен), індометацин, вольтарен (ортофен]):





Найбільш важливе значення мають похідні фенілпіразолону. Похідні п-амінофенолу застосовують як протизапальні засоби; в промисловому масштабі випускаються фенацетин і парацетамол. Серед похідних саліцилової кислоти найбільш старим лікарським препаратом є аспірин. Він зберіг своє значення як антипіретик і болезаспокійливий препарат; особливий інтерес представляє його властивість інгібувати біосинтез простагландинів. Сильним інгібітором біосинтезу простагландинів є також індометацин.

Препарати групи фенілпіразолону синтезують виходячи з фенілгідазину, який отримують діазотуванням аніліну з подальшим відновленням діазосполуки гідросульфідом натрію. Конденсація ацетооцтового ефіру з фенілгідазином дає заміщений піразоліно (88), метилювання якого метилбензолсульфонатом і подальша обробка основою призводять до антипірину. Для отримання анальгіну і амідопірину антипірин нітروزують, нітрозопохідні відновлюють сумішшю NaHSO_3 і Na_2SO_3 . Метилювання з'єднання (89) диметилсульфатом і подальша обробка формальдегідом і гідросульфідом натрію дають анальгін. Обробка сполуки (89) кислотою призводить до амінопохідного, метилювання якого по Валлаху формальдегідом і мурашиною кислотою дає амідопірин:



72

нервового імпульсу або істотно впливають на неї, посилюючи або гальмуючи її.

До них відносяться ацетилхолін і холіномиметичні речовини, ацетілхолінергетичні речовини, гангліоблокатори, курареподібні препарати.

Незважаючи на відмінність хімічної структури, загальним в механізмі їх дії є взаємодія зі специфічними рецепторами, що знаходяться в клітинах периферичної нервової системи. Однак деякі з них можуть також взаємодіяти і з рецепторами центральної нервової системи (рис. 5).



Рис. 5. Схематична взаємодія з рецепторами речовин, які впливають на центральну (ЦНС) і периферичну (ПНС) нервові системи:

α – α-адренорецептори; β – β-адренорецептори; D – дофамінові рецептори; H – гістамінові рецептори; n – нікотинчутливі рецептори; m – мускаринчутливі рецептори; μ, δ, γ – опіатні рецептори; M, T – серотонінові рецептори.

В основному досліджено взаємодію цих речовин з адренорецепторами. Існують два види адренорецепторів: α і β. Порушення периферичних α-адренорецепторів проявляється у вигляді ефектів збудження в організмі (звуження судин, скорочення матки і ін.). Навпаки, збудження β-адренорецепторів призводить до ефектів гальмування (розширення судин, розслаблення бронхів і ін.), Однак воно стимулює діяльність серця, підвищує тонус міокарда, прискорює серцеві скорочення.

β-Адренорецептори підрозділяються на β₁- і β₂-адренорецептори. Перші локалізуються переважно в міокарді, другі - в бронхах. α-Адренорецептори також поділяють на α₁- і α₂-адренорецептори.

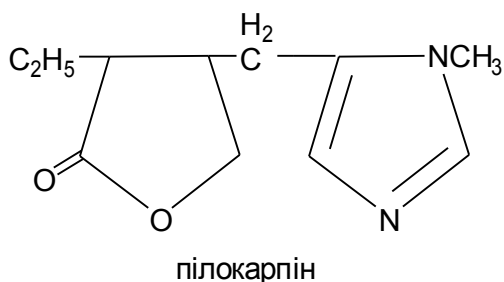
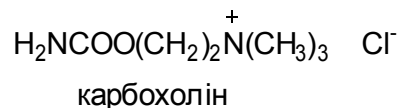
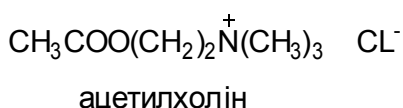
Вплив препаратів на той чи інший тип рецепторів визначає особливості їх фармакологічної дії і показання до використання в медицині.

Одна і та ж речовина іноді може взаємодіяти не з одним, а з декількома рецепторами.

Ацетилхолін і холіноміметичні речовини. Ацетилхолін безпосередньо бере участь у передачі нервового імпульсу в процесі синапсу. При цьому він взаємодіє з холінорецепторами, які локалізуються на зовнішній стороні постсинаптичної мембрани. Холінорецептори постгангліонарних холінергічних нервів (нерви серця, гладкої мускулатури, залоз) позначають як м-холінорецептори, тобто мускаринчуттєві рецептори (мускарин - токсин мухоморів). Рецептори, розташовані в області гангліонарних синапсів і в соматичних нервово-м'язових синапсах, позначають як н-холінорецептори - нікотинчуттєві рецептори (нікотин - алкалоїд тютюну); м- і н-холінорецептори розташовуються також в різних відділах центральної нервової системи.

Периферична мускаріноподібна дія ацетилхоліну супроводжується уповільненням серцевих скорочень, розширенням периферичних кровоносних судин і зниженням артеріального тиску, посиленням перистальтики органів травлення, скороченням мускулатури бронхів, матки, жовчного і сечового міхурів, посиленням секреції ряду залоз, звуженням зіниці, зниженням внутрішньоочного тиску.

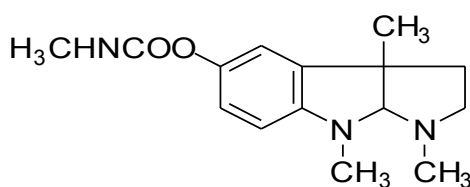
Периферична нікотиноподібна дія проявляється в передачі нервового збудження при малих дозах ацетилхоліну; у великих дозах може відбуватися стійка деполяризація в області синапсів, що призведе до блокування нервового збудження. Аналогічну дію ацетилхоліну в синаптичній передачі нервового імпульсу спостерігається також в центральній нервовій системі.



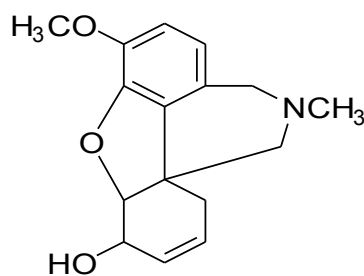
Близький за хімічною будовою до ацетилхоліну карбохолін активніший, ніж ацетилхолін, володіє більшою тривалістю дії, оскільки він не гідролізується ацетилхолінестеразою.

Алкалоїд пілокарпін, що виділяється з рослини *Pilocarpus Jaborandi*, що росте в Бразилії, збуджує периферичні м-холінорецептори. Його застосування в медицині засноване на здатності звужувати зіницю з

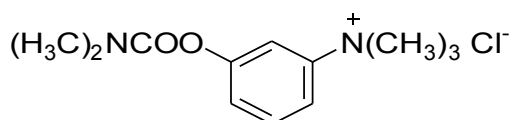
одночасним зменшенням внутрішньоочного тиску, що використовується при лікуванні глаукоми. Аналогічну дію проявляють речовини, які є інгібіторами холінестерази: фізостигмін (езерін) - алкалоїд калабарських бобів (насіння західноафриканської рослини *Physostigma Venenosum*), галантамін - алкалоїд, виділений з бульб подорожника Воронова, прозерин - синтетичний аналог езерін, фосфорорганічні сполуки - фосфакол, армін і деякі інші. Ці препарати виявляють також загальну для них антихолінестеразну активність, сприяючи проведенню нервових імпульсів.



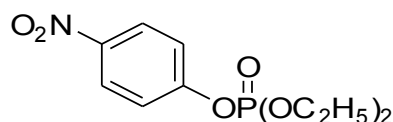
фізостигмін



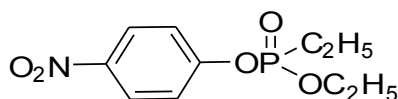
галантамін



прозерин



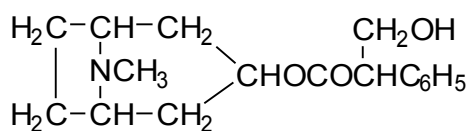
фосфакол



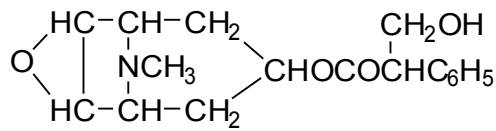
армін

Антихолінергічні речовини (холінолітики). Ці речовини послаблюють, запобігають або припиняють взаємодію ацетилхоліну з холінорецепторами. Їх дія протилежна дії ацетилхоліну. Залежно від того, на які рецептори діють дані речовини, розрізняють м- і н-холінолітики. Добре відомі препарати тропанових алкалоїдів атропін і скополамін, які зменшують секрецію слинних, шлункових, бронхіальних, потових та інших залоз. Атропін сильно розширює зіницю. Він блокує м-холінорецептори. Скополамін зменшує рухову активність, проявляє противорвотну і заспокійливу дію при морській та повітряній хворобах (препарат аерон).

Атропіноподібною активністю володіють деякі синтетичні препарати, наприклад спазмолітин. Він взаємодіє як з м-, так і з н-холінорецепторами, розслабляючи гладку мускулатуру внутрішніх органів, кровоносних судин, викликає місцеву анестезію.



атропін

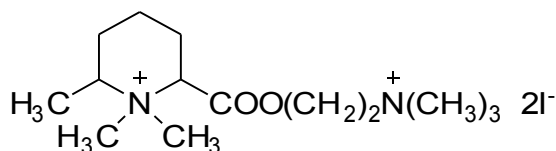


скополамін

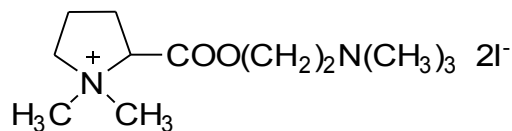


спазмолітин

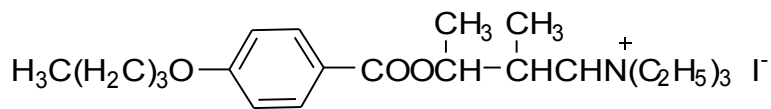
Гангліоблокатори взаємодіють з н-холінорецепторами вегетативних вузлів і гальмують передачу нервових імпульсів. За хімічною будовою гангліоблокатори діляться на дві групи: четвертинні амонієві основи (дімеколін, гігроній, кватерон) і з'єднання, що не містять четвертинних атомів азоту (тимехін і ін.).



дімеколін



гігроній

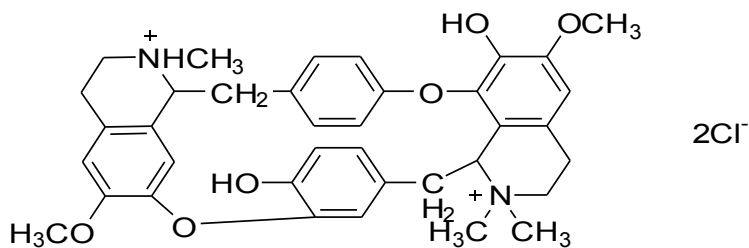


кватерон

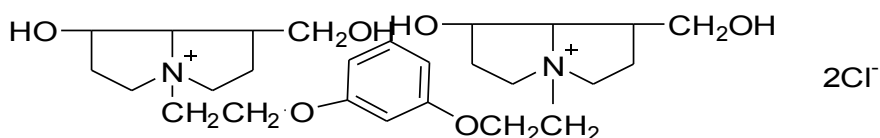
Курареподібні препарати застосовують в медицині для розслаблення скелетної мускулатури (як міорелаксанти).

За характером дії розрізняють міорелаксанти, недеполяризуючі і депольаризуючі холінорецептори.

Алкалоїд d-тубокурарин - головна дійова речовина отрути кураре - застосовують в медицині при хірургічних операціях; його виділяють з південноамериканських рослин декількох видів *Strychnos* і *Chondrodendron*. Він відноситься до недеполяризуючих міорелаксантів, які паралізують нервово-м'язову передачу внаслідок того, що зменшують чутливість н-холінорецепторів до ацетилхоліну і тим самим виключають можливість депольаризації кінцевої мембрани і м'язового волокна. Таким же чином діють і деякі синтетичні речовини, наприклад диплацин. Відновлення нервово-м'язової провідності відбувається під дією ацетилхоліну.

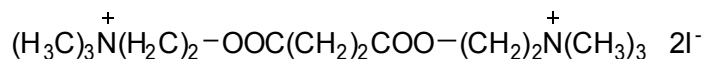


d-тубокураринхлорид



диплацин

Деполаризуючі міорелаксанти викликають м'язове розслаблення, проявляючи холіноміметичну дію, що супроводжується стійкою деполаризацією; їх дія подібна до дії надлишкових кількостей ацетилхоліну. Типовим прикладом деполаризуючого міорелаксанта є дитилін; зазвичай його застосовують при короткочасних операціях.

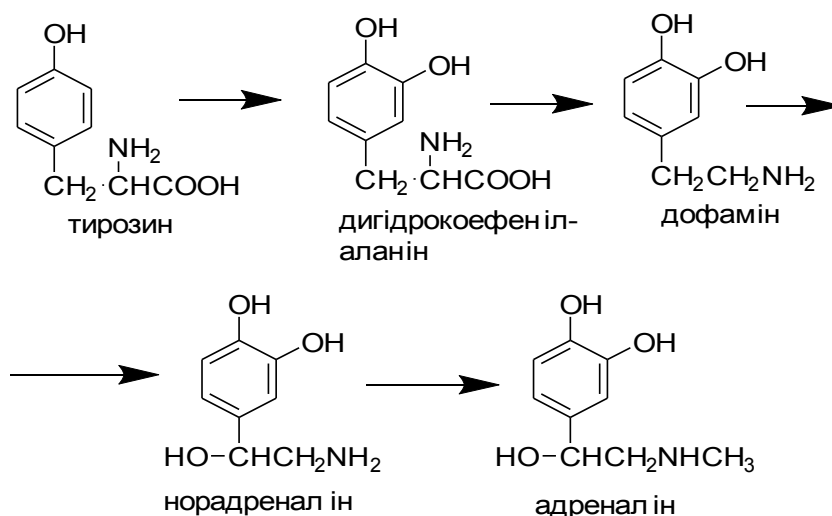


дитилін

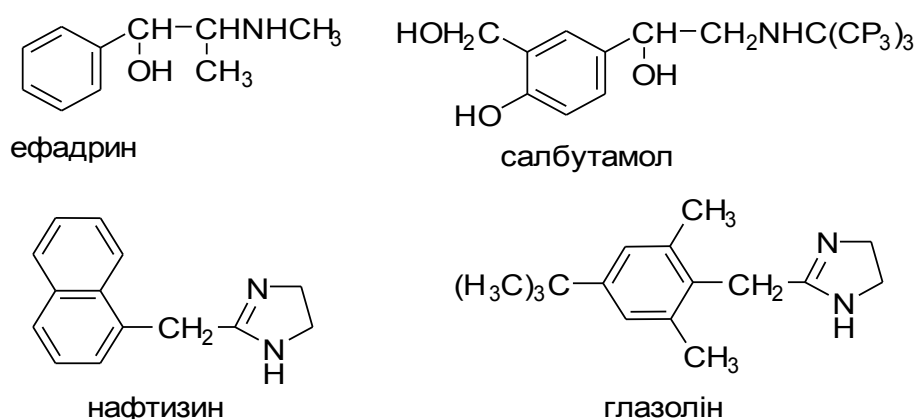
Речовини, що діють на периферичні адренергічні процеси. До них відносяться адреналін і адреноміметичні речовини, антиадренергічні препарати (адреноблокатори), гістамін і антигістамінні препарати, серотонін, анестетики, антигіпертензивні речовини і спазмолітичні препарати.

Адреналін і адреноміметичні речовини. Адреналін утворюється в корі надниркових залоз і проявляє гормональну дію. Його попередник норадреналін є типовим нейромедіатором. Він взаємодіє з адренорецепторами, викликаючи гальмування їх функцій. Дофамін (ДОФА) також є нейромедіатором і взаємодіє зі специфічними дофаміновими рецепторами D₁ і D₂. Дофамін через D₁-рецептори впливає на активність аденілатциклази і на утворення циклічного АМФ (аденозинмонофосфату). У великих дозах дофамін стимулює α- і β-адренорецептори. Він сприяє вивільненню норадреналіну в пресинаптичних закінченнях.

Попередником дофаміну є амінокислота тирозин. Цю групу біогенних амінів називають катехоламінами. Всі вони застосовуються як лікарські препарати.



До адреноміметичних речовин відносяться: алкалоїд ефедрин і деякі синтетичні сполуки - нафтизин, глазолін, салбутамол і ін.



Ефедрин виділяють з рослин родин ефедри. За хімічною будовою і за дією він близький до адреналіну. Він стимулює α - і β -адренорецептори, викликаючи звуження судин, підвищення артеріального тиску, розширення бронхів, зіниць, гальмує перистальтику кишечника, підвищує рівень цукру в крові, проявляє збудливу дію на центральну нервову систему. Його застосовують при різних алергічних захворюваннях (бронхіальна астма, сінна лихоманка і ін.).

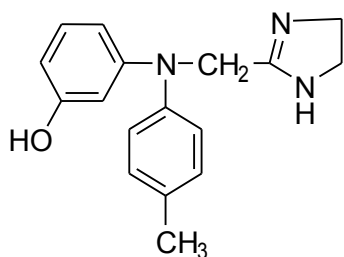
Салбутамол стимулює β_2 -адренорецептори, має бронхорозширюючу дію. Застосовується при бронхіальній астмі та інших захворюваннях дихальних шляхів.

Нафтизин проявляє α -адреноміметичну дію (підвищує артеріальний тиск, розширює зіницю). Глазолін застосовують при ринітах, ларингіті,

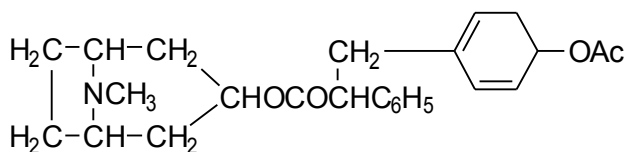
синуситах, запаленнях гайморової порожнини та інших алергічних захворюваннях порожнини носа і гортані.

Блокування передачі нервового збудження в області адренорецепторів може здійснюватися різними сполуками, які використовуються і як лікарські препарати, проявляючи ефекти стимулювання і гальмування на різні органи і тканини.

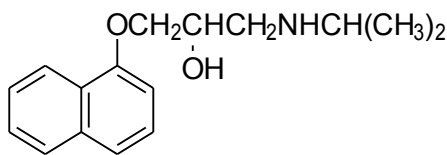
Антиадренергічні препарати (адреноблокатори). Залежно від дії на той чи інший тип рецепторів розрізняють α -адреноблокатори (фентоламін, тропафен і ін.) і β -адреноблокатори (анаприлін, окспренолол і ін.).



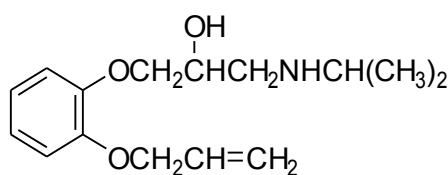
фентоламін



тропафен



анаприлін



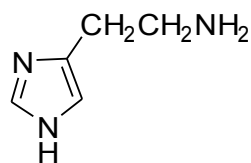
окспренолол

Гістамін та антигістамінні препарати. Біогенний амін гістамін утворюється в організмі з гістидину. Він є нейромедіатором. Гістамін зв'язується зі специфічними гістаміновими рецепторами H_1 , і H_2 .

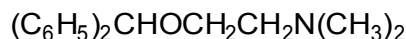
Порушення периферичних H_1 -рецепторів супроводжується скороченням бронхів, мускулатури кишківника, а збудження H_2 -рецепторів призводить до посилення секреції шлункових залоз. Можлива участь H_2 -рецепторів в розвитку алергічних і імунних реакцій.

Зазвичай гістамін знаходиться в зв'язаному стані і не проявляє своєї активності. Виділення гістаміну при деяких патологічних станах може викликати анафілактичний шок або привести до алергічних захворювань. Вільний гістамін викликає спазм гладкої мускулатури, розширення капілярів і зниження артеріального тиску.

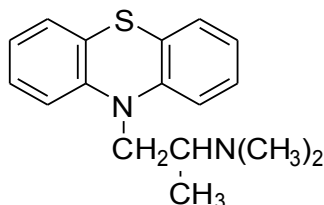
Як лікарський препарат гістамін має обмежене застосування; навпаки, більше значення мають антигістамінні препарати (димедрол, фенкарол, дипразин, супрастин та ін.), які знижують дію гістаміну. Зазвичай їх використовують при різних алергічних захворюваннях.



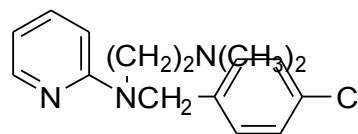
гістамін



димедрол



дипразин



супрастин

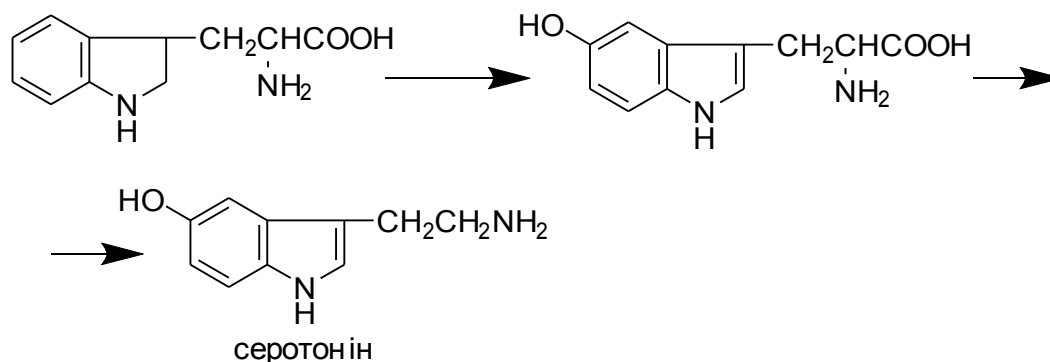
Димедрол блокує H_1 -рецептори і знижує реакцію організму на гістамін. Він проявляє також седативну та протизапальну дію.

Хіфенадин блокує H_1 -рецептори і знижує вміст гістаміну в тканинах, активуючи діамінооксидази.

Дипразин близький за будовою до аміназину, але має помірну холінолітичну і сильну адренолітичну дію. Його застосовують при алергічних захворюваннях і при захворюваннях нервової системи.

Супрастин також проявляє антигістамінну дію і застосовується при алергічних дерматозах.

Серотонін. Ще один дуже важливий біогенний амін - серотонін (5-гідрокси) утворюється в організмі гідроксилюванням L-триптофану і подальшим декарбоксилюванням:



Серотонін взаємодіє зі специфічними серотоніновими рецепторами в периферичних тканинах.

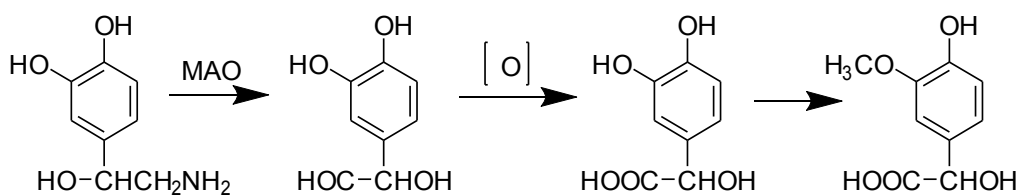
Існують три типи серотонінових рецепторів: М-рецептори, одним з антагоністів яких є морфін; вони локалізуються переважно в центральній нервовій системі; D-рецептори (один з антагоністів - диетиламід лізергінової кислоти), що знаходяться в центральній нервовій системі і гладких м'язах; Т-рецептори, що знаходяться в закінченнях аферентних нервів. В останні роки знайдено ще два різновиди серотонінових рецепторів: 5-НТ₁ і 5-НТ₂.

рецептори; вони містяться в гладкій мускулатурі стінок судин, бронхах, тромбоцитах. Фармакологічні властивості серотоніну корелюють з порушенням саме цих рецепторів.

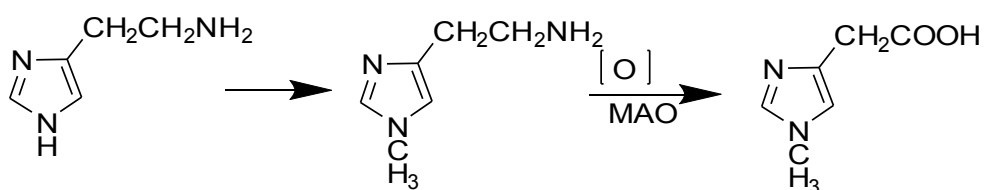
Серотонін служить медіатором центральної нервової системи; в периферичній нервовій системі його дія проявляється в скороченні гладкої мускулатури матки, кишечника, бронхів, звуженні кровоносних судин. Цікавою властивістю серотоніну є його здатність підвищувати кількість тромбоцитів в периферичній крові і їх агрегацію, при якій вивільняється серотонін. Серотонін розглядають також як медіатор запалення.

5-метоксітриптамін (мескамін) проявляє радіозахисну дію і застосовується для профілактики і лікування променевої хвороби.

Біогенні аміни даної групи - дуже активні речовини; в організмі вони зберігаються у вигляді резервних форм, де пов'язані з іншими компонентами клітини. Їх дія зазвичай короткочасна, після чого вони розкладаються моноамінооксидазою (MAO). Так, під дією моноамінооксидази амін перетворюється в альдегід, який потім окислюється в кислоту. У разі норадреналіну відбувається метилування кислоти, яка утворилася:

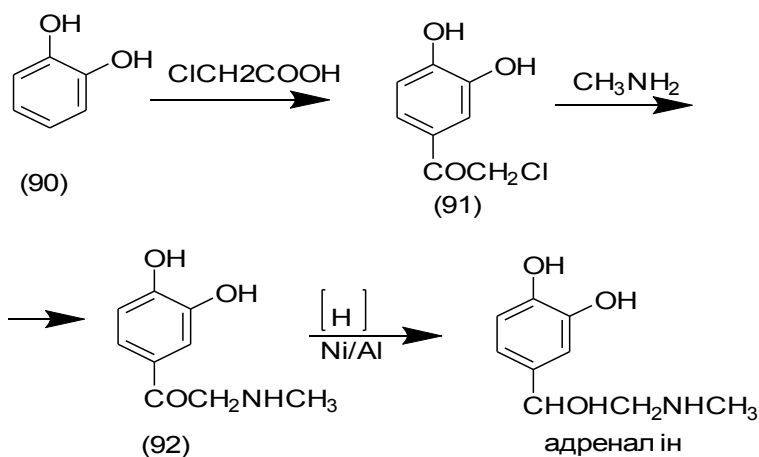


Розпад гістаміну супроводжується метилуванням по атому азоту; в результаті виходить (1-метилімідазол-4) оцтова кислота.

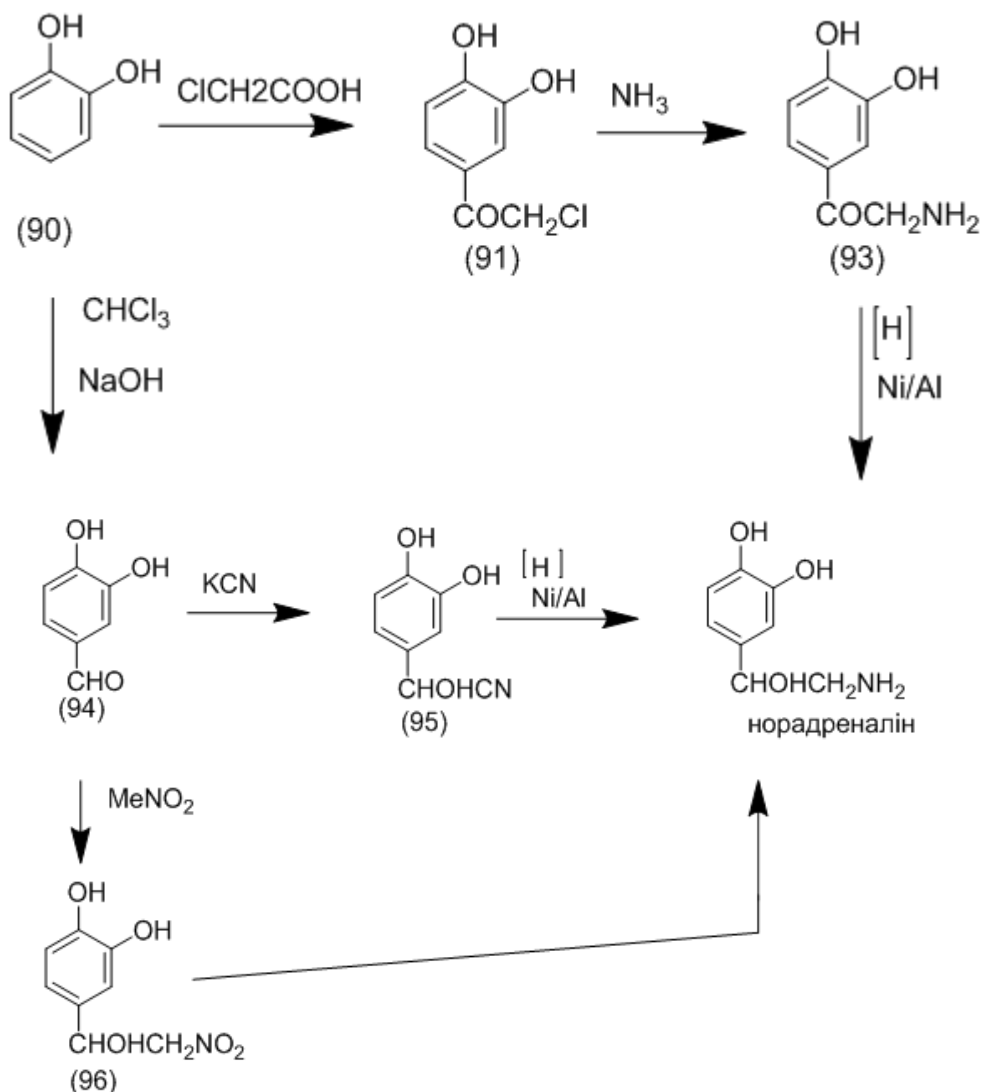


Біогенні аміни отримують і хімічним синтезом; в промисловому масштабі здійснюється синтез адреналіну.

При синтезі адреналіну вихідною речовиною є пірокатехін (90), конденсація якого з хлороцтовою кислотою в присутності хлориду алюмінію дає хлорпохідне (91). При дії на з'єднання (91) метиламін заміщує атом хлору на метиламіногрупу. Каталітичне відновлення отриманого при цьому з'єднання (92) дає рацемічний адреналін. Розщеплення рацемату (+) -винною кислотою призводить до цільового D - (-) - адреналіну:



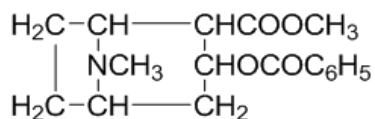
При синтезі норадреналіну атом хлору в з'єднанні (91) заміщають на аміногрупу дією аміаку; подальше відновлення з'єднання (93) дає рацемічний норадреналін. Для отримання норадреналіну можливі альтернативні шляхи через альдегід (94) і ціангідрин (95) або через нітросполуки (96):



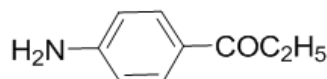
Анестетики. Місцеві анестетики діють переважно в області чутливих нервових закінчень, знижуючи або повністю пригнічуючи їх збудливість.

Типовим місцевим анестетиком є алкалоїд кокаїн, який міститься в листі південноафриканської рослини *Erythroxylon coca*. Кокаїн діє також і на центральну нервову систему, викликаючи ейфорію, збудження, а потім пригнічення. При тривалому прийомі розвивається звикання (кокаїнізм).

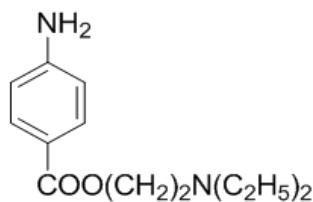
Місцева анестезуюча активність виявлена, також у ряду ароматичних сполук, які використовують як замітники кокаїну. Застосування в медицині знайшли анестезин, новокаїн, дикаїн, лідокаїн, тримекаїн і ін. Ці сполуки не виявляють наркотичних властивостей.



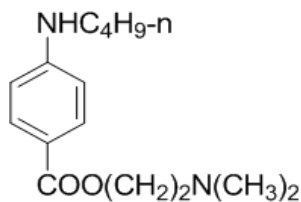
кокаїн



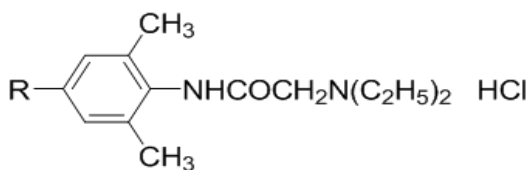
анестизин



новокаїн



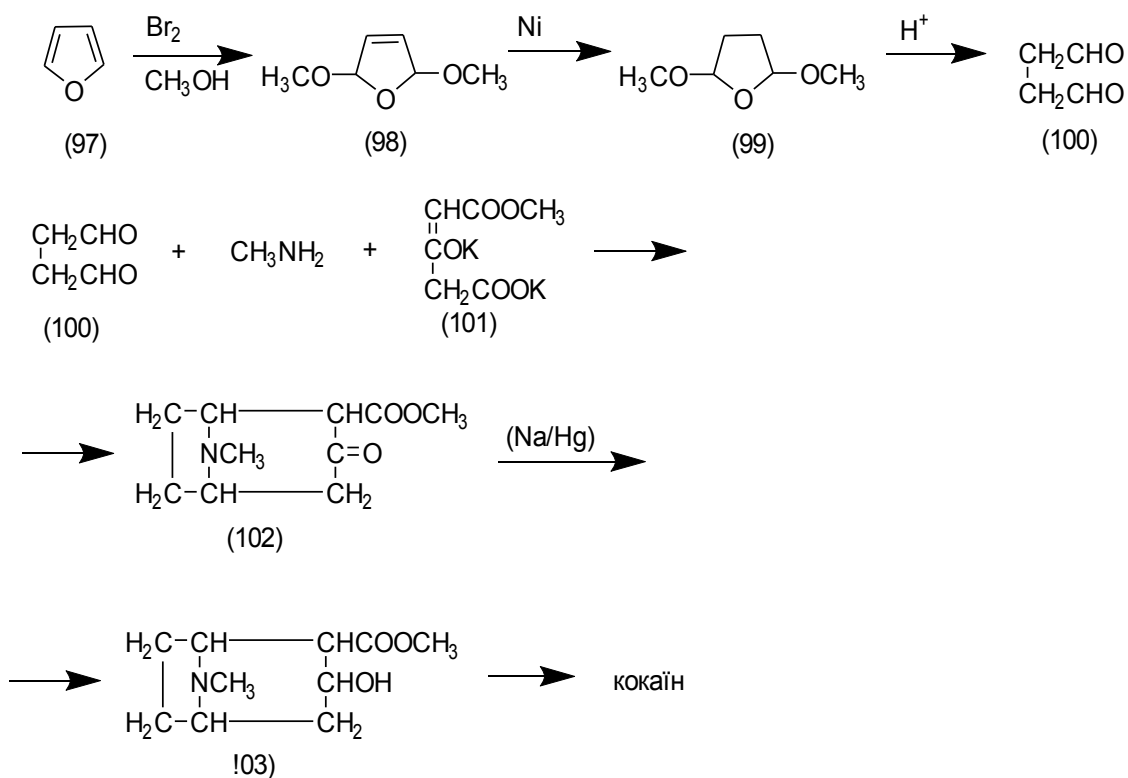
дикаїн



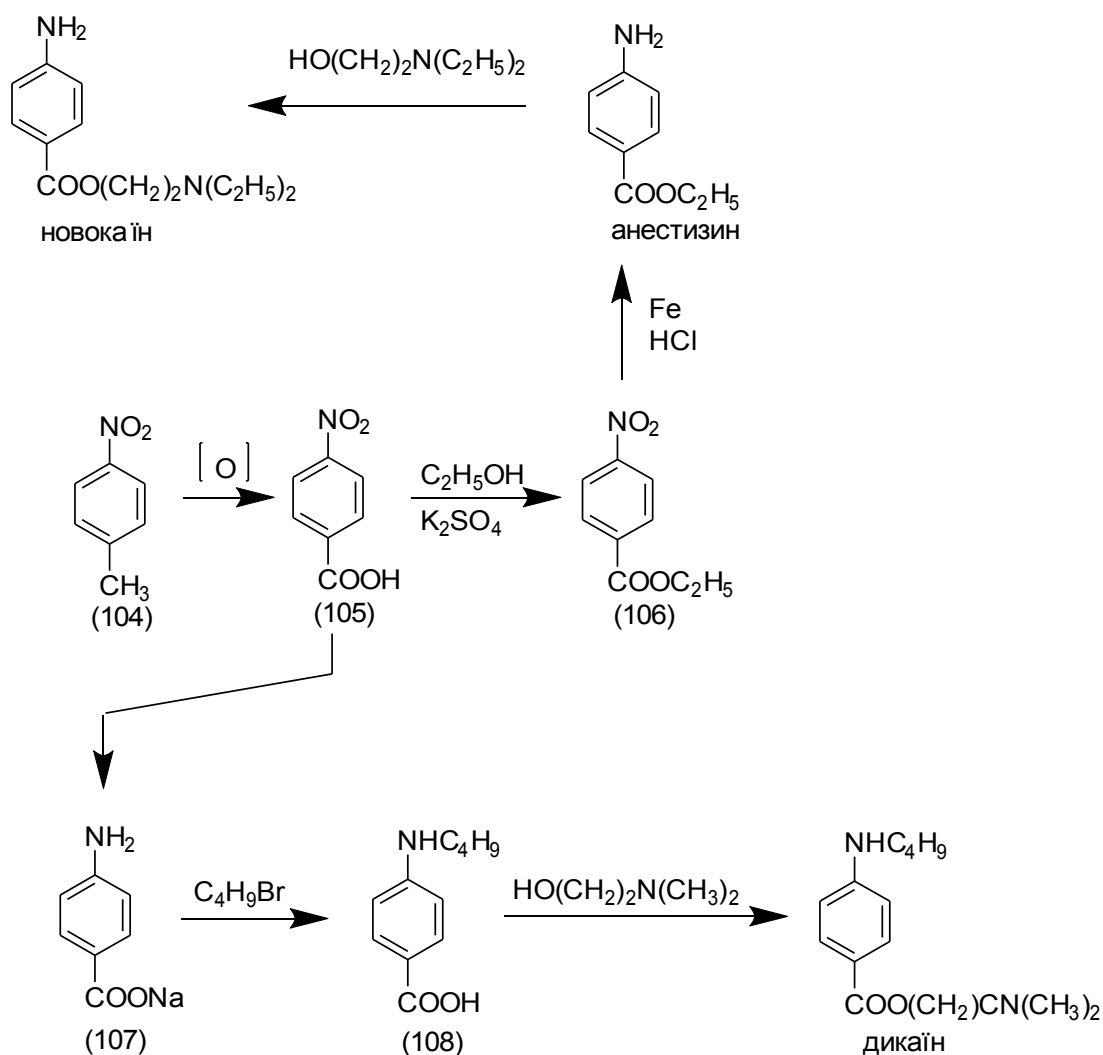
лідокаїн R=H
тримекаїн R=Me

Для кокаїну можливі чотири ізомери: кокаїн, алло-ψ-кокаїн, ψ-кокаїн і аллококаїн. Найбільш стійкий ψ-кокаїн, який має два екваторіальних замісника, найменш стійкий аллококаїн з двома аксіальними замісниками.

При синтезі кокаїну фуран (97) дією бром у метиловому спирті перетворюють в діметоксидігідрофуран (98), який потім відновлюють нікелем Ренея в діметокситетрагідрофуран (99). Кислотний гідроліз сполуки (99) дає бурштиновий альдегід (100). Трьохкомпонентна конденсація бурштинового альдегіду (100), метиламіну і дікалієвої солі енольної форми монометилового ефіру ацетондикарбонової кислоти (101) призводить до ефіру (102), відновлення якого амальгамою натрію дає метиловий ефір екгонін (103) в суміші з ψ-екгоніном. Бензоїлування ефіру (103) бензоїлхлоридом призводить до рацемічної суміші, з якої природний кокаїн виходить після розщеплення на оптичні антиподи:

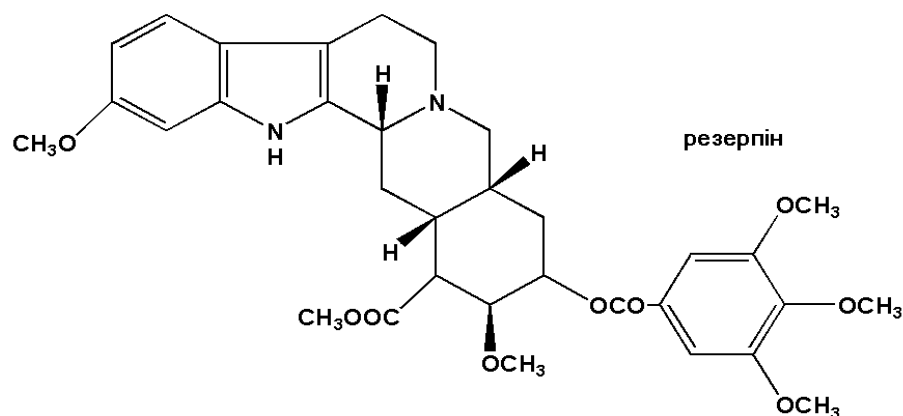


При отриманні анестезину, новокаїну та дикаїну виходять з п-нітротолуолів. П-нітротолуол (104) окислюють до п-нітробензойної кислоти (105), яку етерифікують, і ефір (106) відновлюють в анестезії. З анестезину дією диетиламіноетанолу отримують новокаїн. Для отримання дикаїну кислоту (105) відновлюють в амінокислоту і її натрієву сіль (107) алкілують бутілбромідом. Утворену кислоту (108) етерифікують диметиламіноетанолом. Можливі й інші варіанти синтезу.

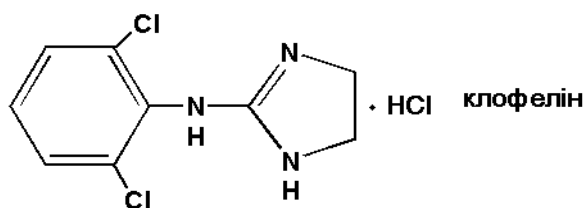


Антигіпертензивні речовини. Речовини, що знижують кров'яний тиск, отримали назву антигіпертензивних. Їх застосовують при лікуванні гіпертонії.

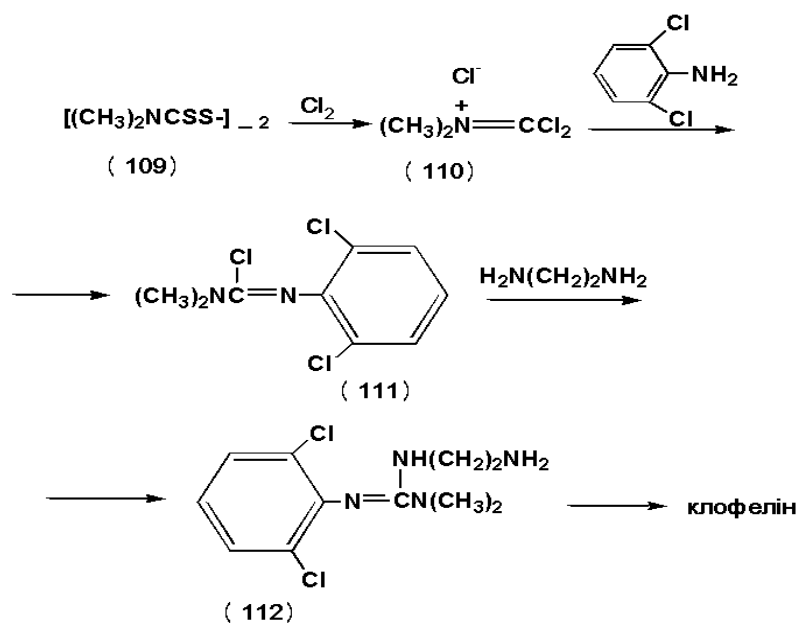
Ефективним антигіпертензивним препаратом є природний алкалоїд резерпін, що виділяється з рослин раувольфії, що зростає в Південній і Південно-Східній Азії. Він проявляє седативну та гіпотензивну дію. В основі механізму його дії лежить здатність зменшувати вихід катехоламінів у синаптичну щілину, що призводить до ослаблення адренергічних впливів на адренорецептори. Під впливом резерпіну зменшується вміст норадреналіну, дофаміну і серотоніну в центральній нервовій системі, що, очевидно, визначає його нейролептичну дію.



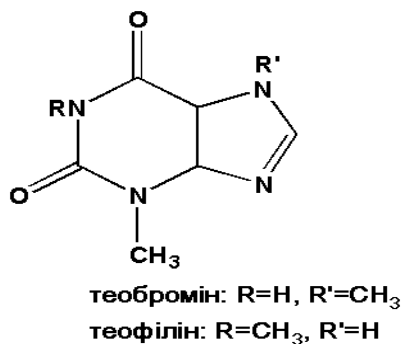
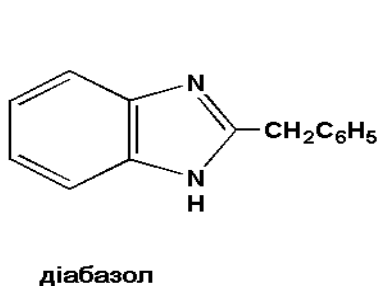
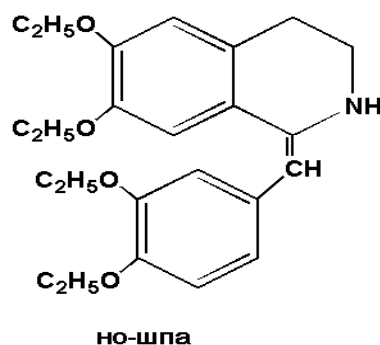
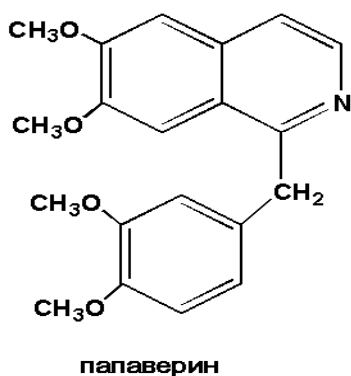
Синтетичний препарат клофелін [гідрохлорид 2- (2,6-дихлорфеніл-аміно) імідазоліну] також виявляє сильну антигіпертензивну дію. Він взаємодіє з периферійними $\alpha 1$ -адренорецепторами і центральними $\alpha 2$ -адренорецепторами. Клофелін також має седативний ефект і знижує внутрішньочинний тиск.



Синтез клофеліну здійснюють різними способами. По одному з них тетраметилтіурамдисульфід (109) хлорують в хлоретані або дихлорметані; отриманий при цьому продукт (110) без виділення вводять в реакцію з 2,6-дихлораніліном. Продукт конденсації (111) дає з етилендіаміном заміщений гуанідин (112). Ступінчастим нагріванням при 18-23 і 100-105 °С ця сполука перетворюється в клофелін:



Спазмолітичні препарати. Вони мають здатність розслабляти гладку мускулатуру і використовуються в медицині. До них відносяться папаверин, но-шпа, дібазол, теобромін, теофілін.

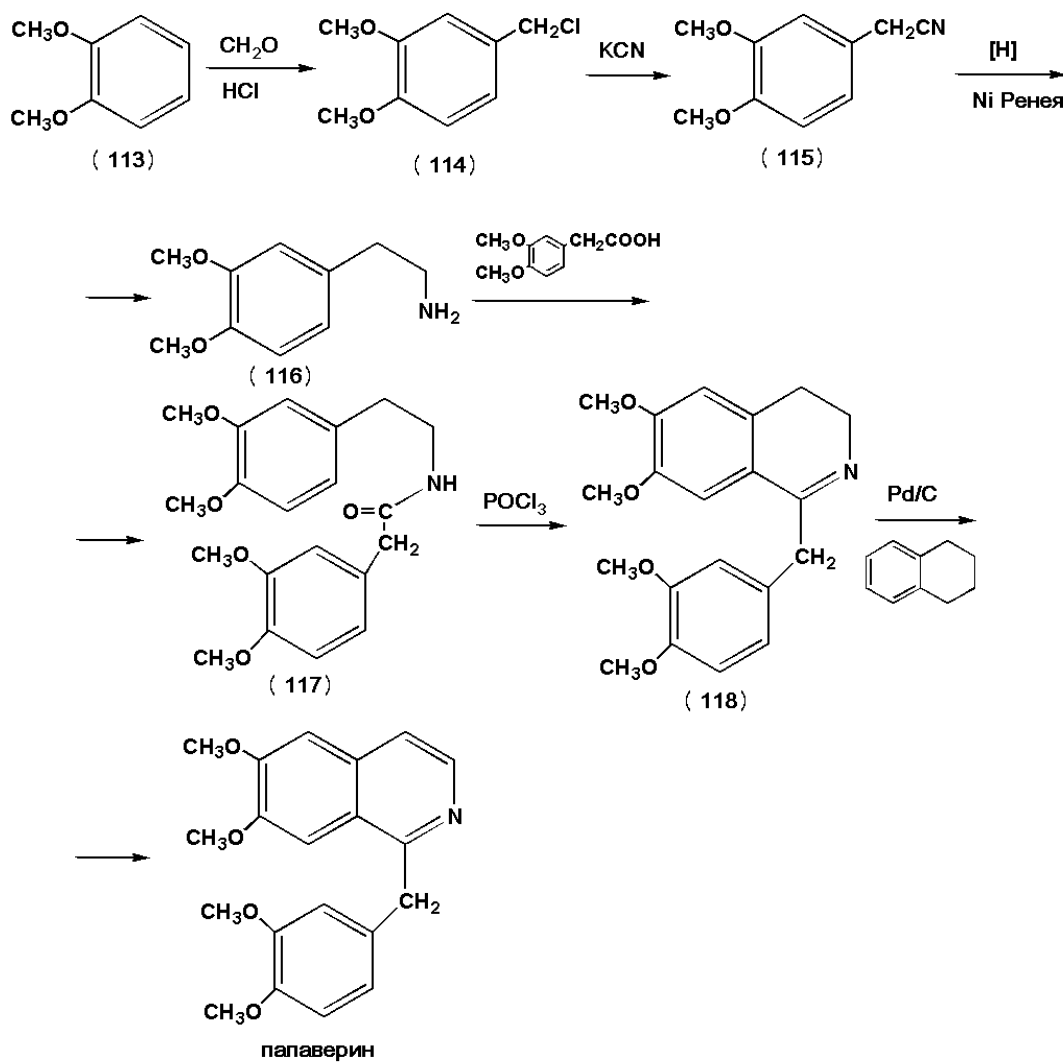


Папаверин - алкалоїд, що міститься в опії; він є типовим спазмолітиком і різко відрізняється за властивостями від інших алкалоїдів опію, перш за все від морфіну. Папаверин знижує тонус гладкої мускулатури і зменшує її скорочувальну діяльність. В результаті спостерігається судинорозширювальна і спазмолітична дія. Дія на центральну нервову

систему виражається слабо. При великих дозах спостерігається невеликий седативний ефект. Аналогічною дією володіє його етоксильований аналог - но-шпа.

Механізм дії папаверину не з'ясований, але його пов'язують з пригніченням ферменту фосфодіестерази, що викликає внутрішньоклітинне накопичення 3', 5'-аденозинмонофосфату.

Папаверин отримують шляхом синтезу. Хлорметилуванням вератролу (диметоксibenзолу) (113) отримують хлорметильне похідне (114), яке перетворюють потім в нітрит (115) взаємодією з ціанідом калію. Відновлення нітриту воднем в присутності нікелю Ренея дає гомовератриламін (3,4-диметоксифенілетиламін) (116). Останній конденсується з гомовератровою (3,4-диметоксифенілоцтовою) кислотою, і в умовах реакції Бішлера-Напірального новоутворений амід (117) перетворюється в дигідроізохінолінове похідне (118). Подальше дегідрування паладієм на вугіллі в тетралін призводить до утворення папаверину:



Дибазол (2-бензилбензимидазол) має судинорозширювальну, спазмолітичну і гіпотензивну дію. Його зазвичай застосовують при спазмах кровоносних судин і внутрішніх органів.

Пуринові алкалоїди теобромін і теофілін стимулюють серцеву діяльність. Їх застосовують головним чином при спазмах судин мозку. Обидві сполуки виявляють діуретичний ефект. Теофілін збуджує також центральну нервову систему.

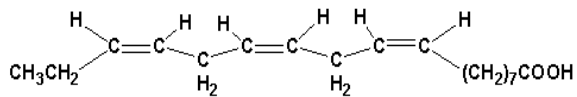
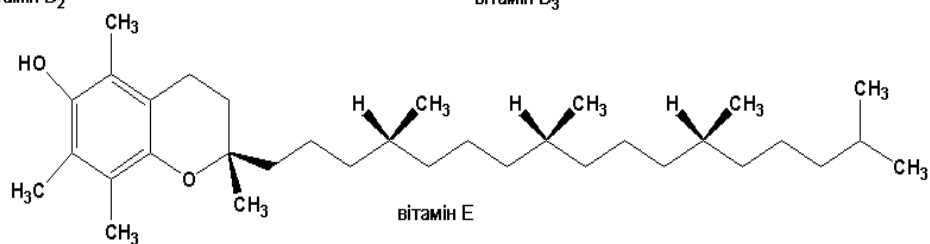
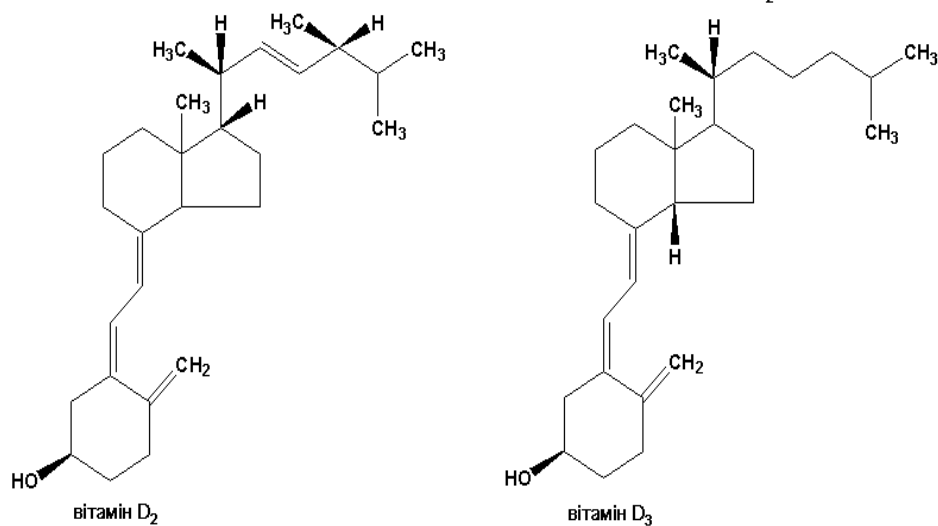
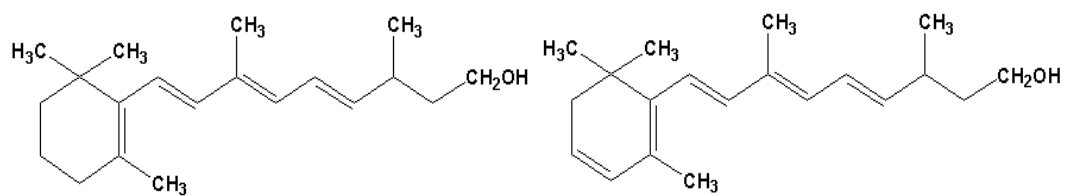
Речовини, що діють на регуляторні механізми. Лікарські препарати на основі природних речовин, які є метаболітами, широко застосовують в медицині. До них відносяться вітаміни, гормони, простагландини та інші низькомолекулярні біорегулятори.

Вітаміни. Вітамінами називають життєво необхідні речовини різноманітної структури, які в комплексі з білками виконують роль біологічних каталізаторів в різних біохімічних процесах або є переносниками функціональних груп. Організм не може існувати без вітамінів і не може їх синтезувати. Вітаміни зазвичай є продуктами біосинтезу рослин і надходять в організм людини і тварин з їжею. Недолік в їжі вітамінів призводить до захворювань, відомих під назвою авітамінози.

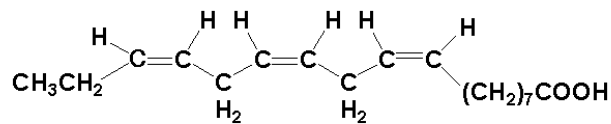
Термін «вітамін» був запропонований в 1912 р польським біохіміком К. Функом. Вітаміни позначають латинськими буквами А, В, С і т.д. Відповідна буква присвоювалась в міру відкриття вітамінів. Нерідко під однією літерою виявлялося кілька сполук, і тоді їм додатково присвоювався цифровий індекс: 1, 2, 3 і т. д., наприклад, вітаміни В₁, В₂, В₆, В₁₂. Якщо виділені препарати виявлялися сумішшю речовин, то їх номери ліквідовувалися. Так, відомі вітаміни D₂ і D₃, а вітаміну D₁ немає.

Вітаміни поділяють на жиророзчинні і водорозчинні.

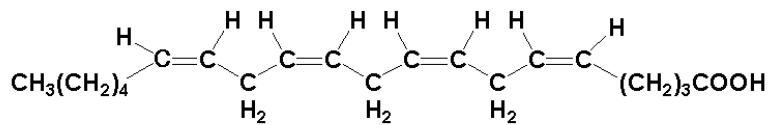
Жиророзчинні вітаміни розчиняються в органічних розчинниках і не розчиняються у воді. До них відносяться вітаміни А, D, Е, F (суміш лінолевої, ліноленової і арахідонової кислот), К, Q і ін. Для таких вітамінів характерна наявність в молекулі гідрофобних заступників. Функціональна активність цих вітамінів зазвичай пов'язана з біологічними мембранами.



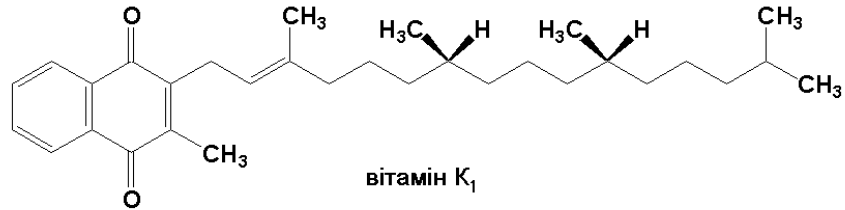
лінолева кислота



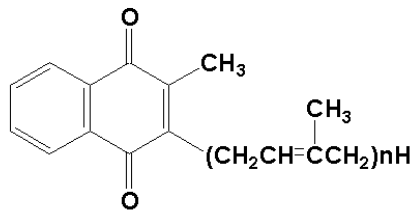
ліноленова кислота



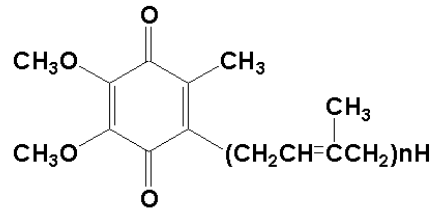
арахідонова кислота



вітамін K₁

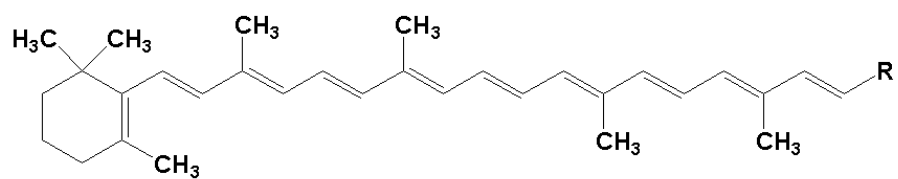


вітамін K₂



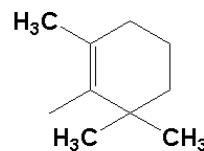
вітамін Q; n = 6-10

Вітамін А (ретинол, аксерофтол) міститься головним чином в печінці китів і морських риб. У свіжих овочах і фруктах знаходяться провітаміни А - каротини, при окислювальному розщепленні яких утворюється вітамін А.



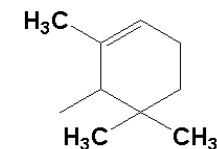
β-каротин

R=



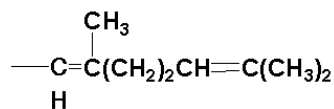
α-каротин

R=



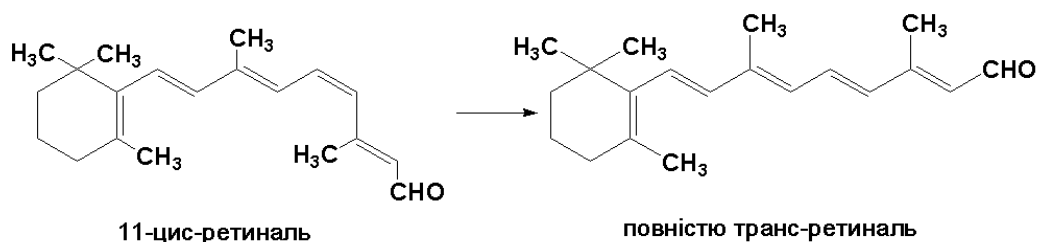
γ-каротин

R=



Вітамін А відкритий в 1912 р.; будова його встановлена П. Каррером в 1931 р; повний синтез здійснений О. Іслером в 1974 р. Вітамін А₂ (3,4-дегідроретинол) відкритий у 1937 р. Е.А. Ледерером і виділений В.А. Розановою з світлочутливого пігменту порфіроксину.

Вітамін А необхідний для зорового процесу. Його похідні - 11-цис-ретиналь і повністю транс-ретиналь - у зв'язаному стані з білком опсином беруть участь в поглинанні світла і трансформації його в нервовий імпульс. При поглинанні кванта світла 11-цис-ретиналь ізомеризується в повністю транс-ретиналь:

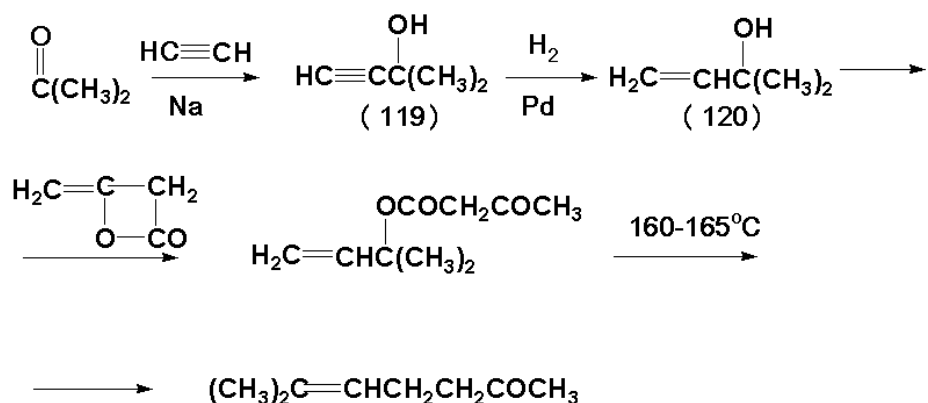


Після дисоціації білкового комплексу транс-ретиналь відновлюється до відповідного ретинолу, який ферментними системами знову перетворюється в 11-цис-ретиналь. Втрати вітаміну А, що відбуваються в цьому процесі, поповнюються з печінки.

При нестачі вітаміну А розвиваються важкі захворювання: ксерофтальмія (сухість рогової оболонки очей), гемералопія (порушення темної адаптації), переродження клітин епітелію, пошкодження тканин центральної нервової системи

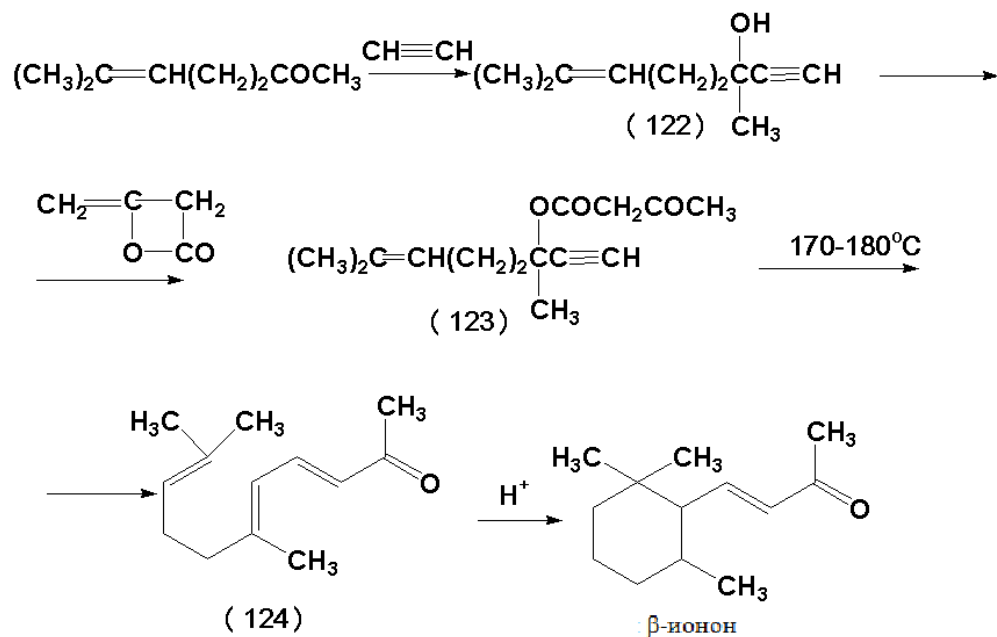
Синтез вітаміну А здійснюється різними способами. В одній зі схем синтезу ключовими речовинами служать ряд сполук.

Першим з них є 6-метилгептен-5-он-2. При його синтезі конденсацією ацетону з ацетиленом отримують третинний ацетиленовий спирт (119); гідруванням над каталізатором Ліндлара цей спирт перетворюють в енол (120), який потім вводять в реакцію з дикетеном. Отриману при цьому сполуку (121) піролізом переводять в 6-метилгептен-5-он-2:

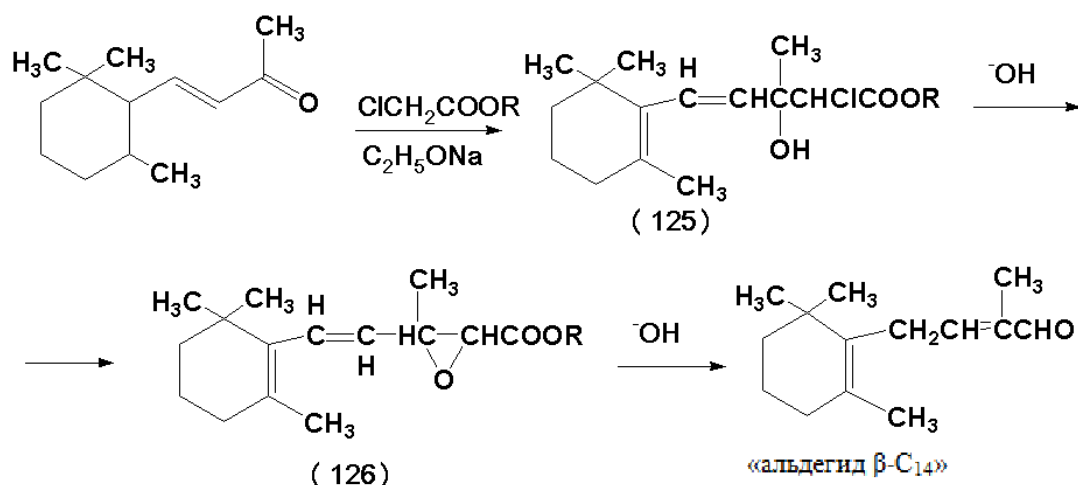


Другий фрагмент - β -іонон - отримують конденсацією 6-метилгептен-5-она-2 з ацетиленом і конденсацією новоутвореного дегідроліналоола (122) з дикетеном.

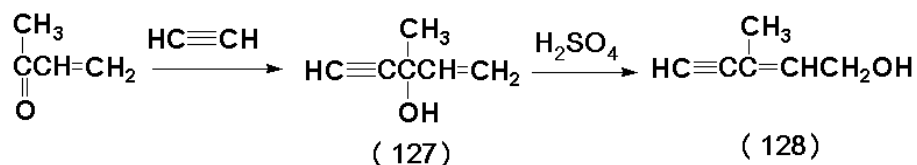
Отримана при цьому сполука (123) перегрупується в псевдоіонон (124), обробка якого сірчаною кислотою призводить до циклічного β -іонона:



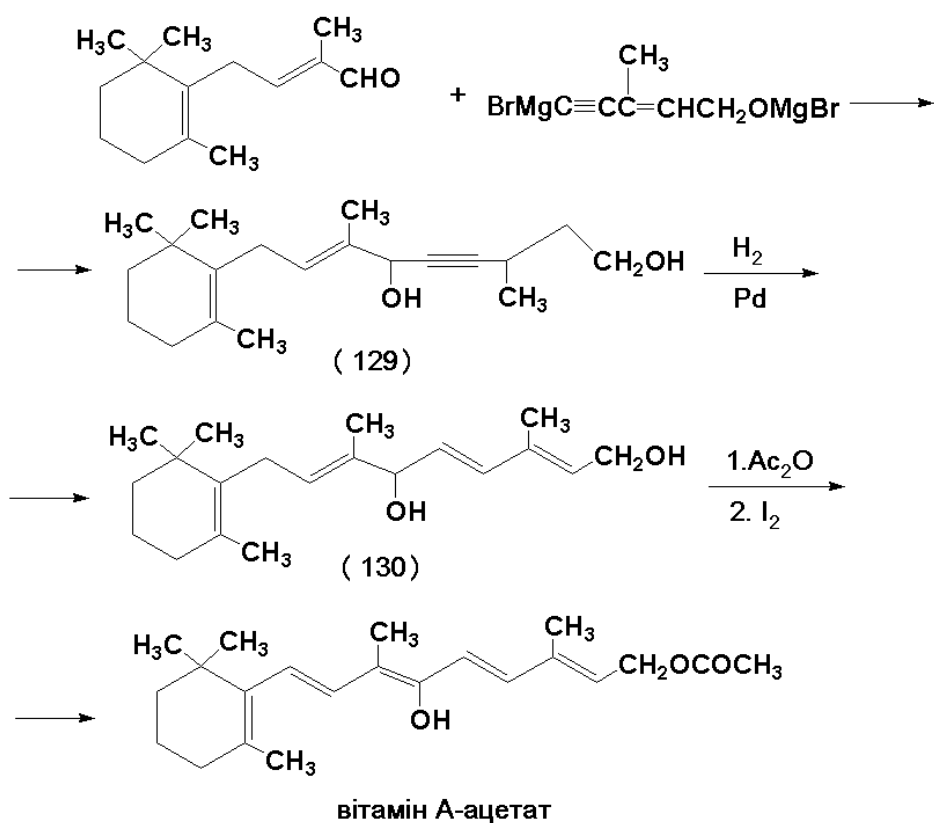
Третій фрагмент - «альдегід β -C₁₄» [2-метил-4- (2,6,6-триметилциклогексеніл) бутен-2-аль] - отримують з β -іонона по реакції Дарзана при дії ефіру хлороцтової кислоти в присутності етоксиду натрію. Продукт конденсації (125) перетворюють в епоксисполуку (126), яка під дією луку дає альдегід β -C₁₄. В процесі реакції відбувається переміщення подвійного зв'язку в положення, спржене з карбонільною групою, що доведено даними ЯМР.



Четвертий фрагмент - первинний ацетиленовий спирт - отримують конденсацією вінілметилкетону з ацетиленом і наступною обробкою утвореного третинного ацетиленового спирту (127) сірчаною кислотою (співвідношення E і Z-ізомерів становить 5:95):



Завершальний етап синтезу полягає в конденсації альдегіду $\beta\text{-C}_{14}$ з магнійорганічним похідним отриманого раніше первинного ацетиленового спирту (128). Утворений при цьому ацетиленовий спирт (129) гідрується над каталізатором Ліндлара до спирту (130). Відновлення порушеної спряженої системи подвійних зв'язків досягається ацетилюванням спирту (130) оцтовим ангідридом і наступною обробкою йодом. При цьому відбувається кілька хімічних реакцій: ацетилювання первинної гідроксильної групи, міграція гідроксильної групи і відщеплення води. В результаті виходить вітамін А-ацетат, який і використовується в медицині:

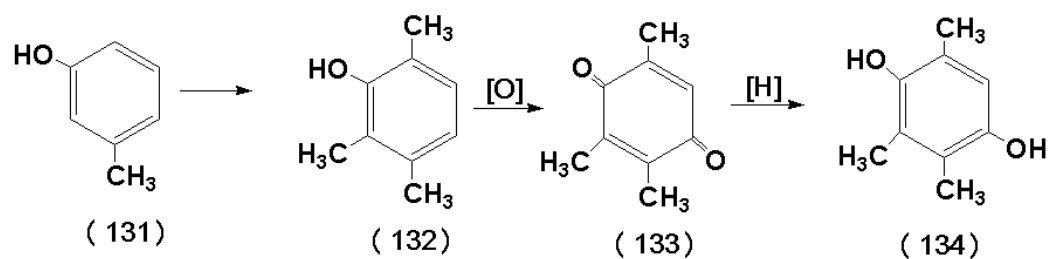


Вітамін Е (α -токоферол, що означає що несе потомство) є антистерильним фактором. Виділено в чистому вигляді в 1936 р Г. Евансом із зародків пшениці; будова його встановлена в 1937 р, перший синтез здійснений П. Каррером в 1938 р.

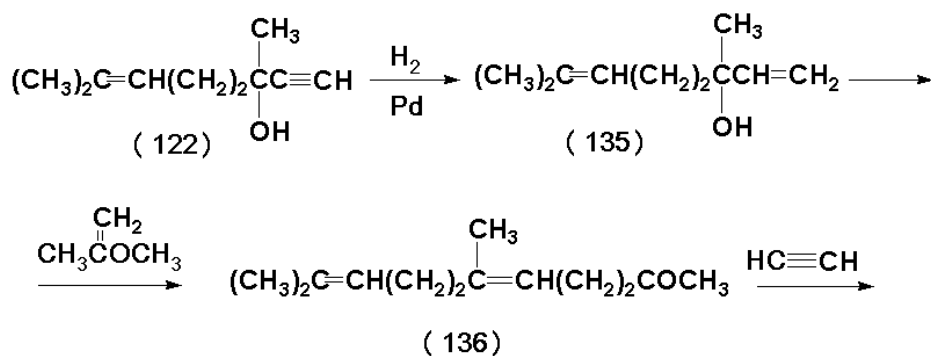
Крім α -токоферолу з рослинних масел виділені його аналоги (β -, γ -, δ -, ξ -, η -) з меншим числом метилгруп. Всі вони поступаються α -токоферолу по активності, але деякі з них виявляють велику антиоксидантну активність. Нестача вітаміну Е призводить не тільки до безпліддя, а й до враження тканин серця, нервової системи та ін. Добова потреба вітаміну Е складає для дітей 5 мг, для дорослих 10-25 мг.

При синтезі вітаміну Е спочатку отримують триметилгідрокінон і ізофітол, а потім проводять їх конденсацію.

Існує кілька схем синтезу триметилгідрокінону. Одна з них заснована на використанні м-крезолу (131). При його метилюванні утворюється суміш продуктів, з якої виділяють триметилфенол (132), окисленням якого отримують хінон(133). Відновлення хінону дає триметилгідрокінон (134):



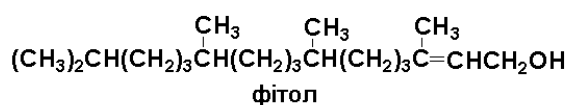
Другий фрагмент - терпеновий спирт ізофітолу - отримують за допомогою послідовності реакцій, частково розглянутих в синтезі вітаміну А. Дегідроліналоол (122), отриманий з 6-метилгептен-5-она-2, відновлюють над каталізатором Ліндлара в ліналоол (135), який потім конденсують з ізопропенілметилмовим ефіром, що одержуються з ацетону і метилового спирту. Отриманий геранілацетон (136) конденсують з ацетиленом, і утворений дегідронеролідол (137) відновлюють в неролідол (138). Подальша конденсація іеролідолу з ізопропенілметилмовим ефіром дає фанезил-ацетон (139), а відновлення сполуки (139) - кетон C_{18} (140). Конденсація цього кетону з ацетиленом призводить до утворення дегідроізофітолу (141), відновлення якого над каталізатором Ліндлара дає ізофітол (142):



Утворений токоферилацетат є медичним препаратом. Його лікарська форма - розчин в соняшниковій олії.

Таким шляхом отримують рацемічний α -токоферол, біологічна активність якого менше, ніж активність природної оптично активної сполуки. Перевагою даної схеми є отримання по ходу синтезу ряду цінних запашних речовин.

Оптично активний вітамін Е може бути отриманий при використанні природного фітолу, що має два хіральних центра, з подальшим розщепленням утвореного рацемату по хіральному центру в положенні 2 молекули вітаміну.

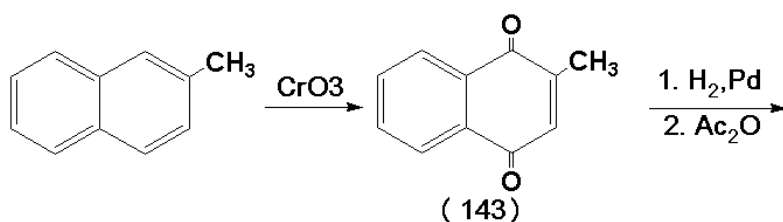


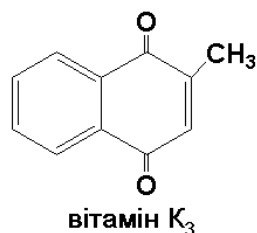
Вітаміни К відомі як речовини, що викликають коагуляцію крові. Вітамін К₁ (філохінон) міститься в зелених рослинах, вітаміни К₂ (менахінон) - виділені з рибного борошна і містять різну кількість ізопреноїдних ланок.

Вітамін К відкритий в 1929 р. Г. Дамом. Будова філохінону встановлено П. Каррером, менохінону - Л. Фізером і Е. Дойсом в 1939 р. Синтез філохінону здійснили одночасно Л. Фізер з співр. Г. Алмквіст і А. Клоуз і Е. Дойс з співр. в 1939 р. Механізм його дії остаточно не з'ясований. Він бере участь в γ -карбоксилуванні залишків глютамінової кислоти в складі вітаміну К-залежної ферментної системи.

При синтезі вітаміну К₁ спочатку здійснюють синтез моноацетату 2-метилнафтогідрохінону, а потім його конденсацію з ізофітолом.

При отриманні моноацетату 2-метилнафтогідрохінону (145) 2-метилнафталін окислюють CrO₃ в 2-метилнафтохінон (143), який потім відновлюють воднем в присутності паладієвого каталізатора; продукт відновлення ацетилюють. Отриманий діацетат (144) омилюють лугом; в суворо контрольованих умовах вдається домогтися омилення ацетоксигрупи в положенні 4:





Антагоністами вітаміну К є дикумарол і варфарин, які використовують як антикоагулянти.



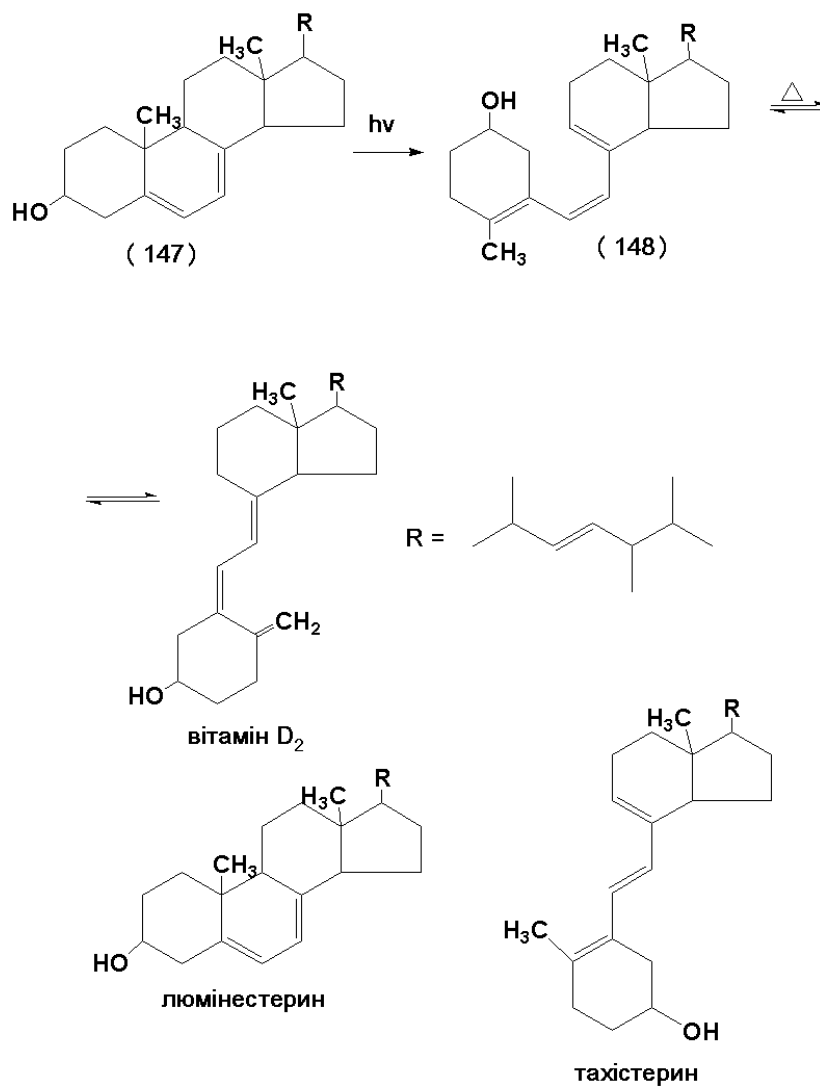
Близькі за будовою до вітаміну К убіхінони. Вони відкриті в 1957 р. в лабораторіях Р. Мортоні і Ф. Крейна; будова встановлена К.А. Фолкерсом. Убіхінони синтезуються як рослинами, так і організмами тварин та локалізуються у внутрішніх мембранах мітохондрій, мікосом, апараті Гольджі. Їх дія пов'язана з передачею електронів в системі дихального ланцюга і в окислювальному фосфорилуванні. Вони беруть участь також в процесі фотосинтезу.

Вітаміни D (кальциферол) беруть участь в регулюванні обміну кальцієм в організмі, що росте. Нестача вітаміну D в ранньому дитячому віці призводить до розвитку рахіту. Аналогічні явища спостерігаються у птахів і тварин.

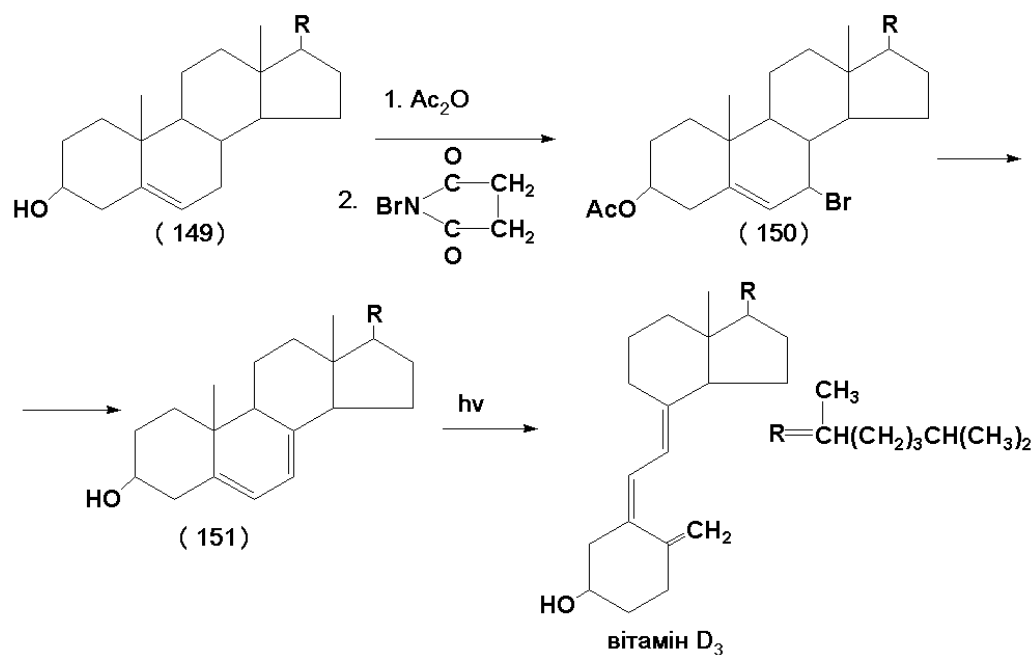
Будова вітамінів D₂ та D₃ встановлено А. Віндаусом і Дж. Хейл-Борном в 1936-1937 рр. і підтверджено рентгеноструктурним аналізом (Д. Ходжкин, 1957 г.). Добова потреба у вітаміні D₃ становить 12-25 мкг.

Вітаміни D утворюються з відповідних попередників стероїдної структури в процесі опромінення сонячним світлом.

Опромінення ергостерину (147) ультрафіолетовим світлом при кімнатній температурі призводить до утворення прекальциферолу (148). Він нестабільний і при подальшій термічній ізомеризації переходить в ергокальциферол (вітамін D₂); реакція оборотна. При фотоізомеризації утворюються також значні кількості побічних продуктів, наприклад люмістерин і тахістерин. Серед продуктів фотоізомеризації є і токсичні сполуки, тому отриманий вітамін D₂ необхідно піддавати ретельному очищенню.

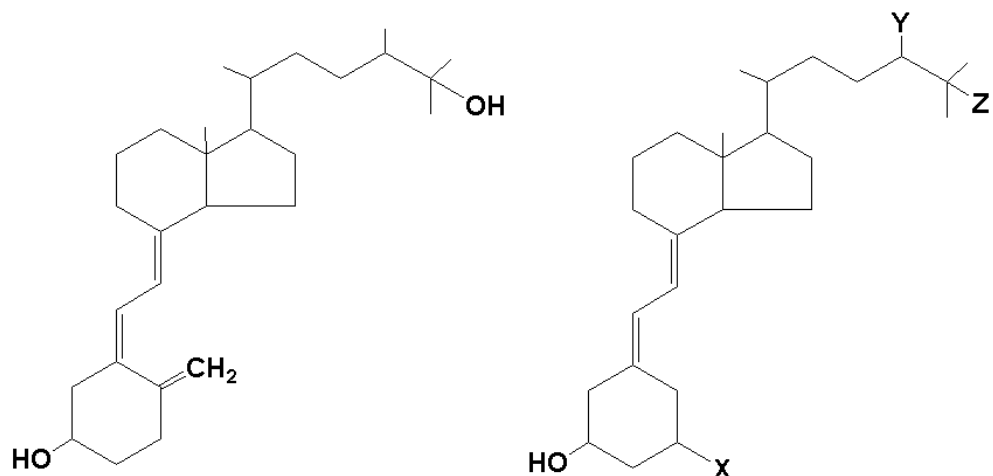


У синтезі вітаміну D₃ вихідною сполукою слугує холестерин. Холестерин (149) ацетилюють і бромують N-бромсукцинімідом. Подальше відщеплення бромоводню зі сполуки (150) під дією органічних основ (коллідін, диметиланілін) дає 7-дегідрохолестерин (151), опромінення якого УФ-світлом призводить до холекальциферолу - вітаміну D₃ (в даному випадку кількість побічних продуктів фотоізомеризації менше, ніж при синтезі вітаміну D₂):



Відомі й інші вітаміни цієї групи: вітаміни D₅ (сітокальциферол), D₆ (стігмакальциферол) і D₇ (кампекальциферол), але вони мають менше значення.

В організмі вітаміни D перетворюються в гідроксивмісні метаболіти, які виявляють більш високу вітамінну активність.



25-гідроксикальциферол

1 α -гідроксихолекальциферол*:

X=OH, Y=Z=H

1 α ,25-дигідроксихолекальциферол*:

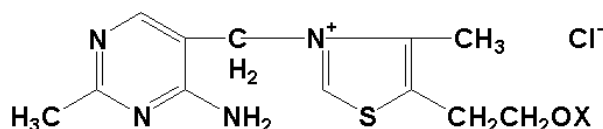
X=Z=OH, Y=H

1 α ,24,25-тригідроксихолекальциферол*:

X=Y=Z=OH

*Зберігається нумерація початкового стероїда

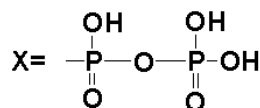
Вітамін F є сумішшю лінолевої, ліноленової і арахідонової кислот. Вони є компонентами клітинних мембран і беруть участь в регуляції біохімічних процесів, утворюючи простагландини, тромбосани, лейкотрієни та інші продукти метаболізму. Надходять в організм з рослинними і тваринними жирами. Водорозчинні вітаміни часто містять гетероциклічні структури і іоногенні групи. Вони виконують роль простетичних груп (кофакторів) в ферментах, входячи в їх активні центри. Водорозчинні вітаміни налічують більше число представників, ніж жиророзчинні вітаміни. До них відносяться вітаміни B₁, B₂, B₃, B₄, B₆, B₈, B₉, B₁₂, B₁₃, B₁₅, C, H, N, P, U. Деякі з них і їх коферментів форми наведені нижче:

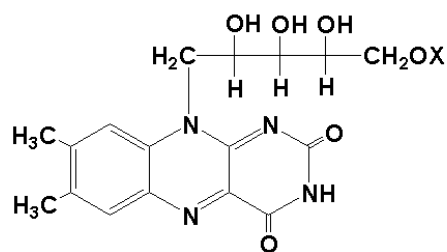


вітамін B₁: X=H

тіамінмонофосфат : X=PO(OH)₂

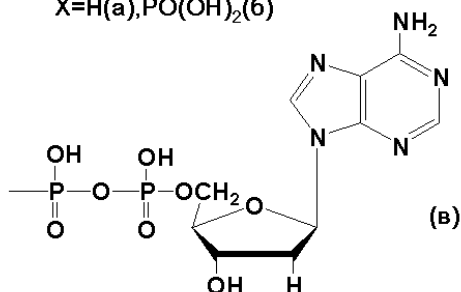
кокарбоксилаза :



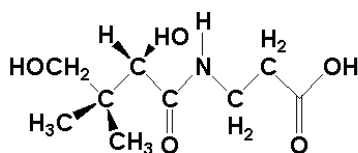


- (а) вітамін В₂(рибофлавін)
 (б) флавінмоноклеотид (FMN)
 (в) флавінаденіндинуклеотид (FAD)

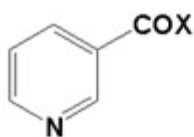
X=H(а),PO(OH)₂(б)



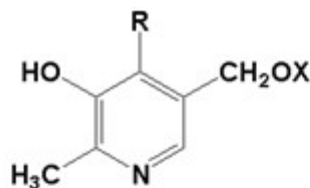
(в)



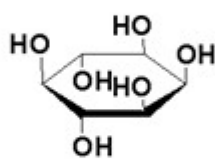
вітамін В₃(пантотенова кислота)



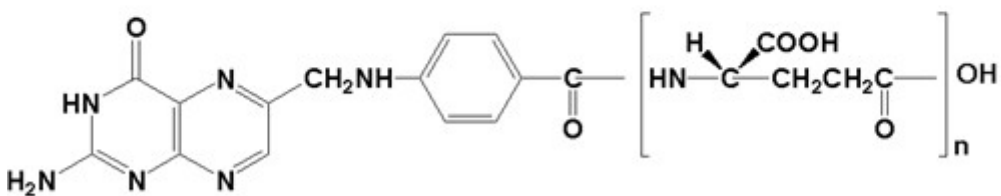
вітамін В₅(вітамін РР,
нікотина кислота): X=ОН
 нікотинамід: X=NH₂



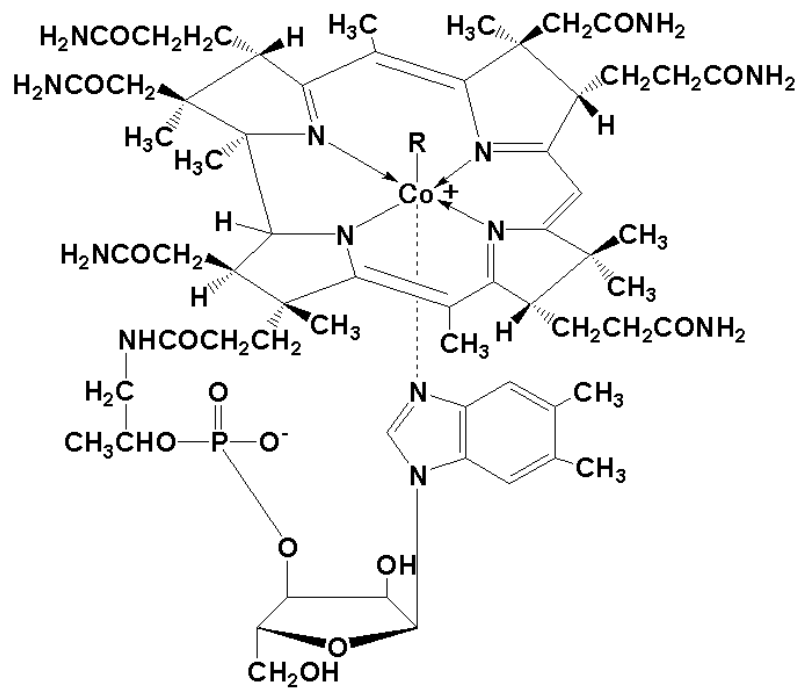
вітамін В₆ (адерамін)
 піридоксін: R=CH₂ОН, X=Н
 піридоксаль: R=СНО, X=Н
 піридоксальфосфат: R=СНО, X=(РО)ОН₂



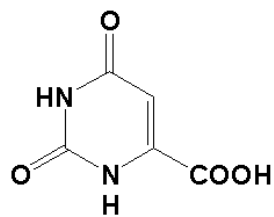
вітамін В₈ (мезоінозит)



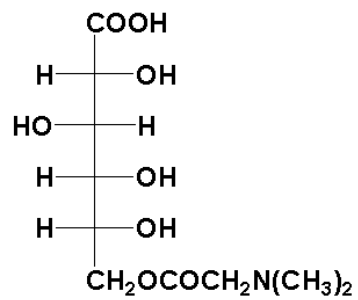
вітамін В₉ (фолієва кислота): n=1
 кон'югати вітаміна В₉: n=3,7



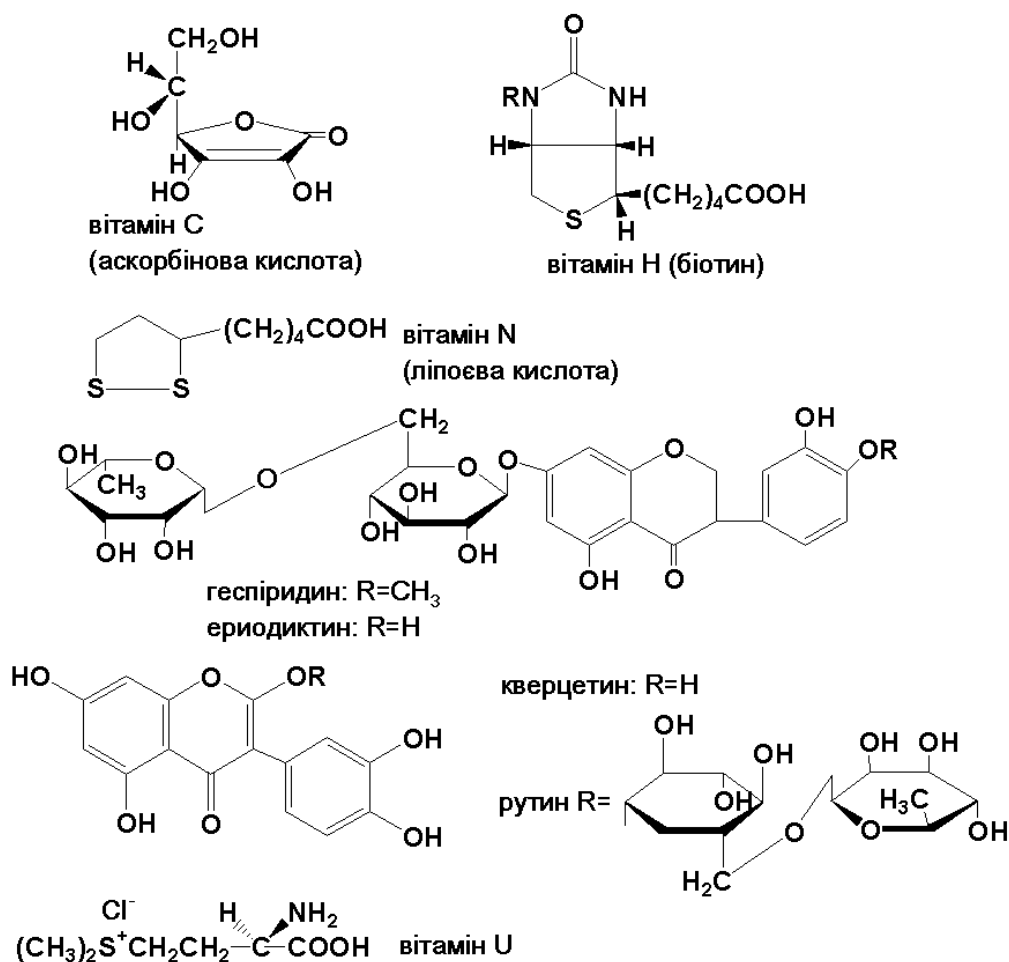
вітамін B₁₂(оксикобаламін): R=OH
 ціанокобаламін: R=CN



вітамін B₁₃(оротова кислота)



вітамін B₁₅



Гормони. Гормони є найважливішими представниками регуляторної системи організму, яка хоча і знаходиться під контролем нервової системи, але має певну автономію. Їх головна роль полягає в координації активностей різних клітин багатоклітинного організму.

Термін «гормон» був введений У. Бейлієсом і Е. Старлінгом при описі дії секретину, що виробляється дванадцятипалою кишкою і стимулює виділення соку підшлунковою залозою.

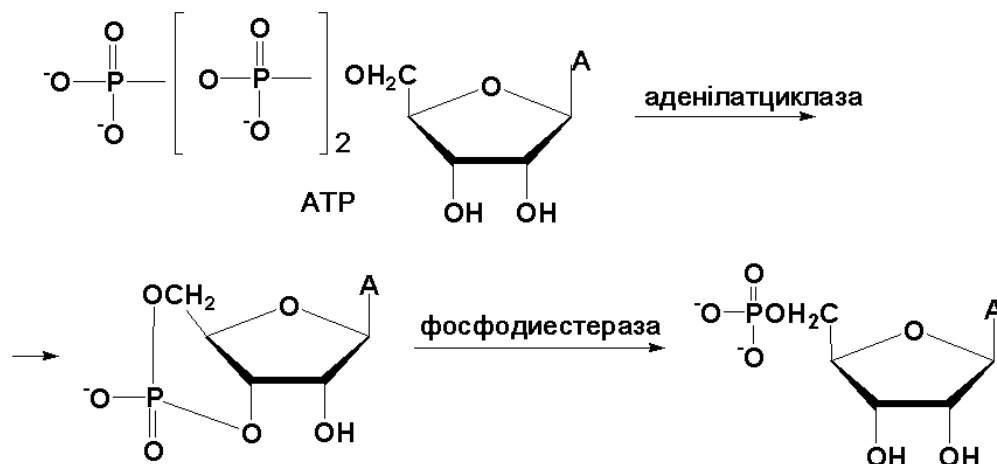
Гормони синтезуються спеціальними залозами, потім секретуються до крові, доставляються до місця дії в інші тканини (органи-мішені або клітини-мішені) і специфічним чином змінюють їх активність.

Механізм дії гормонів включає три шляхи:

- 1) вплив на швидкість синтезу ферментів та інших білків;
- 2) зміна швидкості ферментативного каталізу;
- 3) зміна проникності клітинних мембран.

Дія гормону спряжена з участю посередника, що передає сигнал до клітини. В якості такого посередника, як було показано блискучими роботами Е. Сазерленда, може виступати аденозин-3', 5'-цикломонофосфат (цикло-АМФ), біосинтез якого стимулюється ферментом аденілатциклазою;

фермент активується при взаємодії гормону з рецептором, що знаходяться в плазматичній мембрані. Розщеплення цикло-АМФ після передачі сигнальної інформації здійснюється іншим ферментом - фосфодіестеразою:



Зв'язування гормону зі специфічним рецептором передається не прямо, а опосередковано через G-білок, що зв'язує гуаніннуклеотиди, який утворює попередньо комплекс з ГТФ (рис. 6).

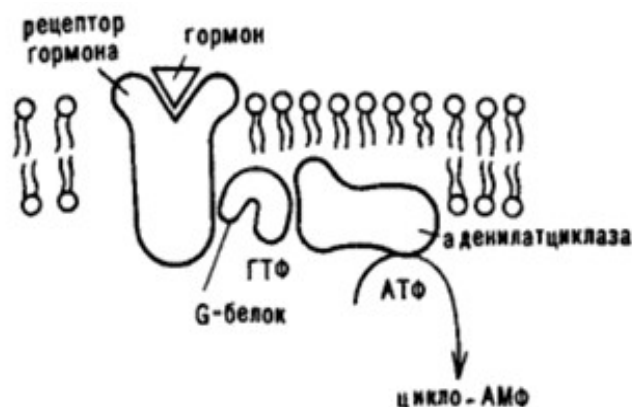


Рис.6 Схематичне зображення передачі сигнальної інформації

Циклічний аденозинмонофосфат далі взаємодіє з різними протеїнкіназами, активуючи їх. Цим пояснюється його універсальність як посередника.

Протеїнкінази модулюють активність різних білків шляхом їх фосфорилування.

Необхідно відзначити також, що використання цикло-АМФ як посередника призводить до значного посилення гормонального сигналу.

Більшість гормонів за своєю хімічною структурою відносяться до пептидно-білкових або стероїдних сполук.

Пептидобілкові гормони продукуються в основному в гіпоталамусі, гіпофізі, плазмі крові та підшлунковій залозі. Деякі представники пептидно-білкових гормонів наведені нижче:

Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH₂

окситоцин

Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH₂

вазопресин

>Glu-His-Pro-NH₂

тиреоліберин

10

> Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂

люліберин

> Glu - залишок піроглутамінової кислоти

1 10
Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu

ангіотензин I

1 8
Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe

ангіотензин II

1 9
Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg

брадикінін

1 10
Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys

α-MCF

12
H₂N-Val-Pro

1 10
Asp-Ser-Gly-Pro-Tyr-Lys-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp

18
β-MCF Asp-Lys-Pro-Pro-Ser-Gly

1 10 12
Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly

γ-MCF

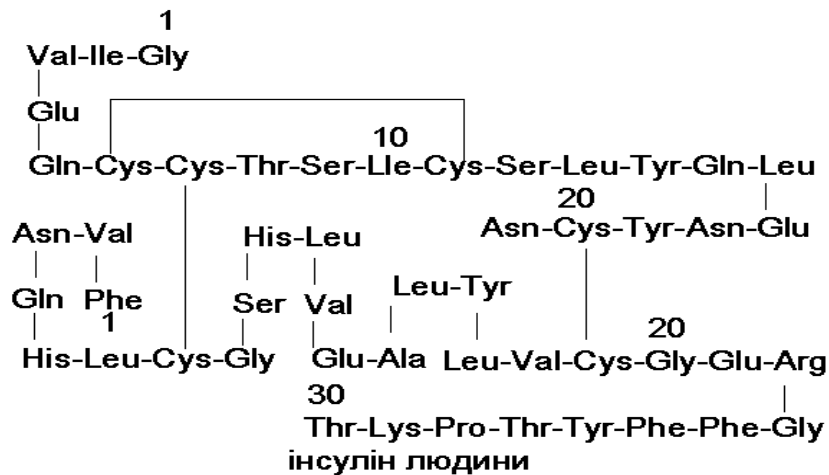
1 10
Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro

20
Pro-Tyr-Val-Lys-Val-Pro-Arg-Arg-Lys-Lys-Gly-Val

30
Asn-Gly-Ala-Glu-Asp-Glu-Ser-Ala-Glu-Ala-Phe-Pro

39
Phe-Gly-Leu

адренокортикотропний гормон людини



Окситоцин і вазопресин синтезуються в гіпоталамусі і за допомогою спеціальних білків-переносників (нейрофізин I і II) надходять в нейрогіпофіз. Вони виявляють широку біологічну дію, викликаючи скорочення гладкої мускулатури. Окситоцин стимулює лактацію; вазопресин проявляє антидіуретичні властивості, підвищує кров'яний тиск за рахунок скорочення периферичних артеріол і капілярів.

Обидва гормону виділені з нервової тканини в 1924 р (Дж. Абель). Їх структура підтверджена хімічним синтезом (В. Дю Вільє, 1953 р.). Обидва гормону виробляються в промисловості хімічним синтезом.

Меланоцитстимулюючі гормони (МСТГ) виділені з проміжної частки гіпофізу. Вони стимулюють пігментні клітини (меланоцити), що призводить до посилення біосинтезу пігменту меланіну і потемніння шкіри.

α -Меланотропін являє собою фрагмент 1-13 адренокортикотропного гормону, в якому N-кінцевий Ser ацетильований. β -Меланотропін, очевидно, не є істинним гормоном, а являє собою продукт руйнування білкового гормону - ліпотропіну. γ -Меланотропін, як і адренокортикотропний гормон і α - і β -меланотропіни, входить до складу препротеомеланокортину. Меланотропіни виявлені також в гіпоталамусі.

Адренокортикотропний гормон (АКТГ, кортикотропін) виробляється клітинами передньої долі гіпофізу. Він володіє широким спектром біологічної активності, стимулює синтез жирних кислот в жирових клітинах, знижує вміст глюкози в крові, впливає на білковий обмін, нервову систему, поведінку тварин, сприяє виділенню кортикостероїдів в результаті стимуляції кори надниркових залоз.

Структурно-функціональні дослідження АКТГ дозволили виявити в ньому ряд функціонально детермінованих ділянок (рис. 7). Фрагмент 1-24 володіє майже повною гормональною активністю АКТГ, виробляється в промисловому масштабі під назвою «син-актеї» (фірма США, Швейцарія). Ділянки 4-10 і 11-20 важливі для генерації біологічного імпульсу. Фрагмент

4-7 впливає на формування рефлексів здатності до навчання у щурів. Фрагмент 24-39 визначає видову специфічність.



Рис.7. Функціонально-активні ділянки АКТГ

Тиреоліберин - гормон гіпоталамусу - стимулює секрецію тиреотропіну і пролактину, ймовірно, шляхом активації аденілатциклази.

Люліберін (гонадоліберин) симулює секрецію аденогіпофізом лютеїнізуючого гормону (лютропін).

Тиреоліберин і люліберин названі рилізінг-факторами. Виділені та охарактеризовані в кінці 1960-х років Р. Гіллеміном і Е. Шеллі. Ангіотензини I і II (гормони плазми крові) отримують з реніну (білок, що синтезується в нирках) відщепленням N-кінцевої послідовності. Вони беруть участь в регулюванні кров'яного тиску, підвищуючи його. Ангіотензин II стимулює також секрецію клітинами кори надниркових залоз стероїдного гормону альдостерону, який регулює сольовий обмін в організмі.

Брадикінін синтезується в плазмі крові, знижує кров'яний тиск.

Інсулін - гормон підшлункової залози - знижує рівень глюкози в крові. Інсулін синтезується в β -клітинах підшлункової залози, що утворюють острівці Лангергансу. Цікава методологія біосинтезу інсуліну в клітці. Спочатку синтезується препроінсулін, потім відщеплюється N-кінцева послідовність з 16 амінокислотних залишків, що призводить до утворення проінсуліну. Скоріш за все, N-кінцева гідрофобна ділянка є сигнальною послідовністю для проходження в ендоплазматичний ретикулум, де і відбувається утворення проінсуліну. Далі проінсулін надходить в апарат Гольджі, де відбувається протеоліз з'єднувального пептиду і утворюється інсулін (рис. 8).

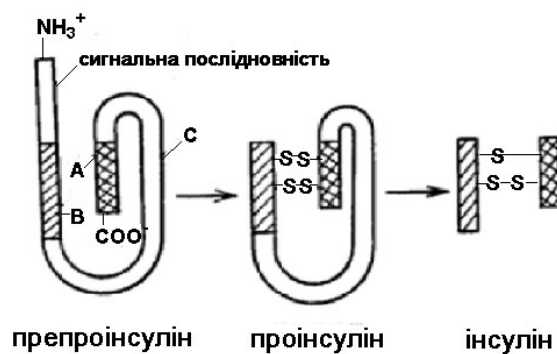
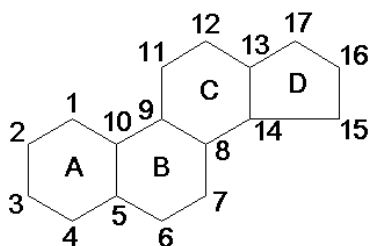


Рис. 8. Ферментативне перетворення препроінсуліна

У плазматичній мембрані клітин-мішеней перебувають інсулінові рецептори, з якими інсулін зв'язується в момент гормонального акту. Недостатність інсуліну призводить до розвитку цукрового діабету.

Інсулін виділений в чистому вигляді канадськими вченими Ф. Бантінгом і Ч. Бекетом в 1922 р., а в 1926 р. Дж. Абель отримав кристалічний інсулін. Просторова структура встановлена Д. Ходжкином. Синтези інсуліну здійснені трьома групами дослідників - П. Катсоянїса в США, Я. Кунга в КНР та Х. Кана в ФРН в 1963-1965 рр.

До стероїдних гормонів відносяться кілька груп біологічно важливих сполук - серцеві глікозиди, жовчні кислоти, вітаміни, алкалоїди та гормони. В основі структури всіх цих сполук лежить пергідроциклопентанофенантронова система:



Стероїдні гормони є природними метаболітами і виконують важливі регуляторні функції в організмі. Разом з тим вони добре відомі як лікарські препарати, які необхідні для лікування патологічних станів організму.

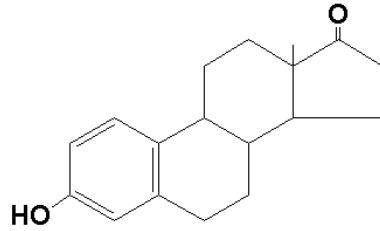
Всі стероїдні гормони можна розділити на чотири групи:

- 1) естрогени - жіночі статеві гормони (естрон, естрадіол, еквіленін, естріол);
- 2) андрогени - чоловічі статеві гормони (андростерон, тестостерон);

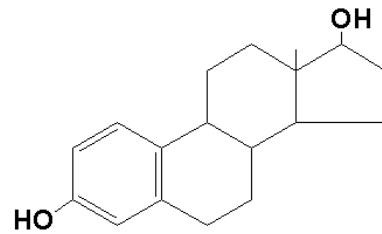
3) гестагени (прогестини) - гормони жовтого тіла (прогестерон, прегнандіол);

4) кортикостероїди (кортикоїди) - гормони кори надниркових залоз (кортикостерон, кортизол, кортизон, альдостерон).

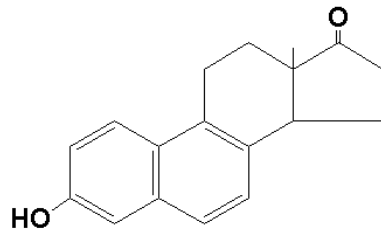
Окремі представники стероїдних гормонів наведені нижче:



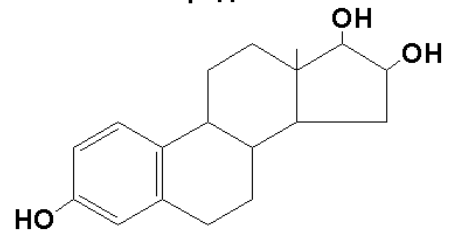
естрон



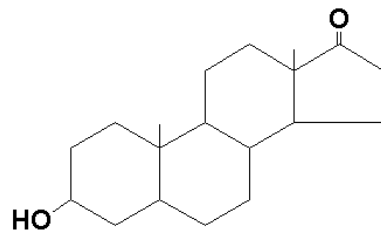
естрадіол



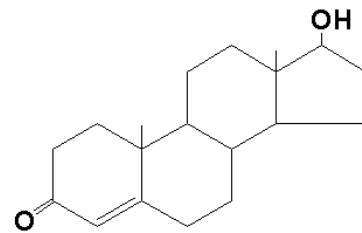
еквіленін



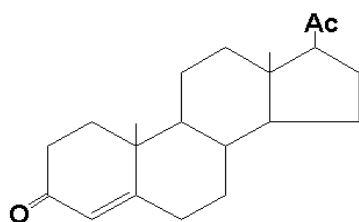
естріол



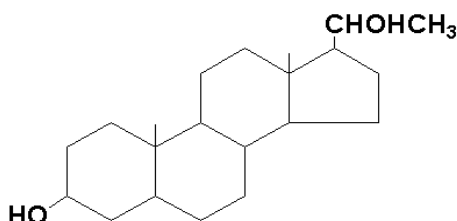
андростерон



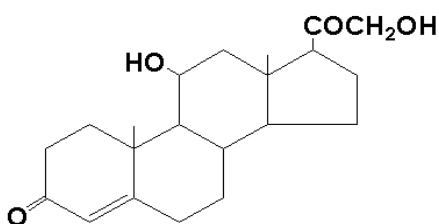
тестостерон



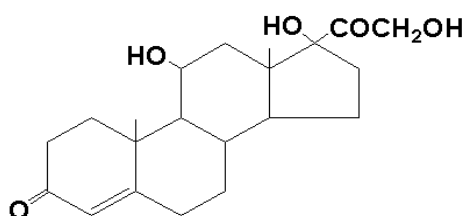
прогестерон



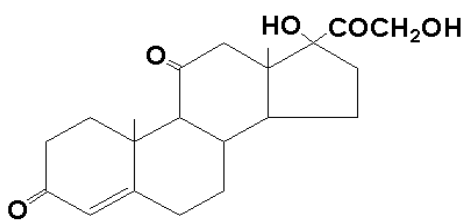
5α-прегнандіол-3,20



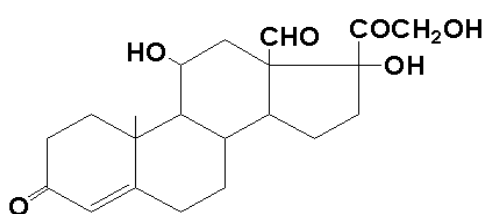
кортикостерон



кортизол



кортизон



альдостерон

Принципова відмінність стероїдних гормонів від пептидно-білкових та інших полягає в тому, що місцем їх первинної дії є не плазматична мембрана, а клітинне ядро. Стероїдні гормони діють повільно (години, а не хвилини), оскільки їх ефект пов'язаний з синтезом нової м-РНК і нових білків.

При взаємодії стероїдного гормону з рецептором утворюється гормон-рецепторний комплекс, який мігрує далі в клітинне ядро. Такий комплекс має більшу спорідненість до ДНК, ніж непов'язаний рецептор. Наявність такого ефекту показано для естрадіолу, але, очевидно, він можливий і для інших гормонів.

Жіночі та чоловічі статеві гормони необхідні для нормального розвитку і функціонування статевих органів і розвитку вторинних статевих ознак. За хімічною структурою жіночі гормони відрізняються від чоловічих наявністю ароматичного кільця А.

Естрогени вперше виявлені Б. Зондеком в 1927 р. в сечі вагітних жінок. Естрон виділений в кристалічному стані А. Бутенандтом (Німеччина) в 1929-1932 рр., а естрадіол і естріол отримані Е.А. Дойзі (США) в той же період. Найбільш активним з них є естрадіол.

Перший чоловічий гормон був виділений в 1931 р А. Бутенандтом з сечі людини. У 1935 р Е. Лакьє отримав тестостерон, що міститься в

тестикулах. Пізніше було з'ясовано, що андростерон є метаболітом тестостерону.

Гестагени (прогестини) - стероїдні гормони жовтого тіла. Ці гормони відкриті в 1928 р. В.М. Алленом (США), будова їх встановлено А. Бутенандтом в 1934 р

Прогестерон і його фізіологічно активний метаболіт 5 α -прегнандіол-3,20 затримують дозрівання нових яйцеклітин, викликають зміни слизової оболонки матки, попереджають передчасні пологи.

Кортикоїди (кортикостероїди) - гормони кори надниркових залоз. У встановленні будови цих сполук приймали участь Е.К. Кендал, О. Вінтерштейнер, Т. Рейхштейн. Альдостерон виділений в 1953 р. С.А. Сімпсоном. Значний внесок у вивчення кортикоїдів внесений Д. Бартоном.

Кортикоїди беруть участь в регуляції вуглеводного обміну (кортизол, кортизон і ін.), а також водного та мінерального обмінів (альдостерон). Їх широко використовують для лікування бронхіальної астми, гепатиту, артритів, астенічних станів, екзем.

2. Запашні речовини

Органічні речовини, що володіють характерним, найчастіше приємним запахом, називають запашними речовинами. Їх використовують для отримання косметичних препаратів і парфумерних композицій. До чистоти запашних речовин пред'являються дуже суворі вимоги, оскільки навіть незначні домішки можуть змінити запах речовини.

Запахні речовини умовно ділять на натуральні і синтетичні. До натуральних речовин відносять сполуки, що виділяються з природних продуктів, до синтетичних - сполук, отримані з природної або хімічної сировини шляхом хімічних перетворень.

Зазвичай запахні речовини мають підвищену летючість. Не існує якихось певних правил, на підставі яких можна передбачити, що дана речовина буде володіти тим чи іншим запахом. Численні дослідження різних груп сполук не привели до створення єдиної теорії, що зв'язує хімічну структуру з певним запахом. Речовини, що володіють запахом, зустрічаються майже у всіх класах органічних сполук, але частіше вони виявляються в спиртах, ефірах, альдегідах, кетонах.

Природні запахні речовини найчастіше представлені ефірними маслами, які отримують екстракцією квітів рослин. Вони містять складні суміші різних речовин. Цінним парфумерним продуктом є рожеве масло. Широко використовуються також ефірні масла інших рослин, наприклад геранієве і лавандове масла.

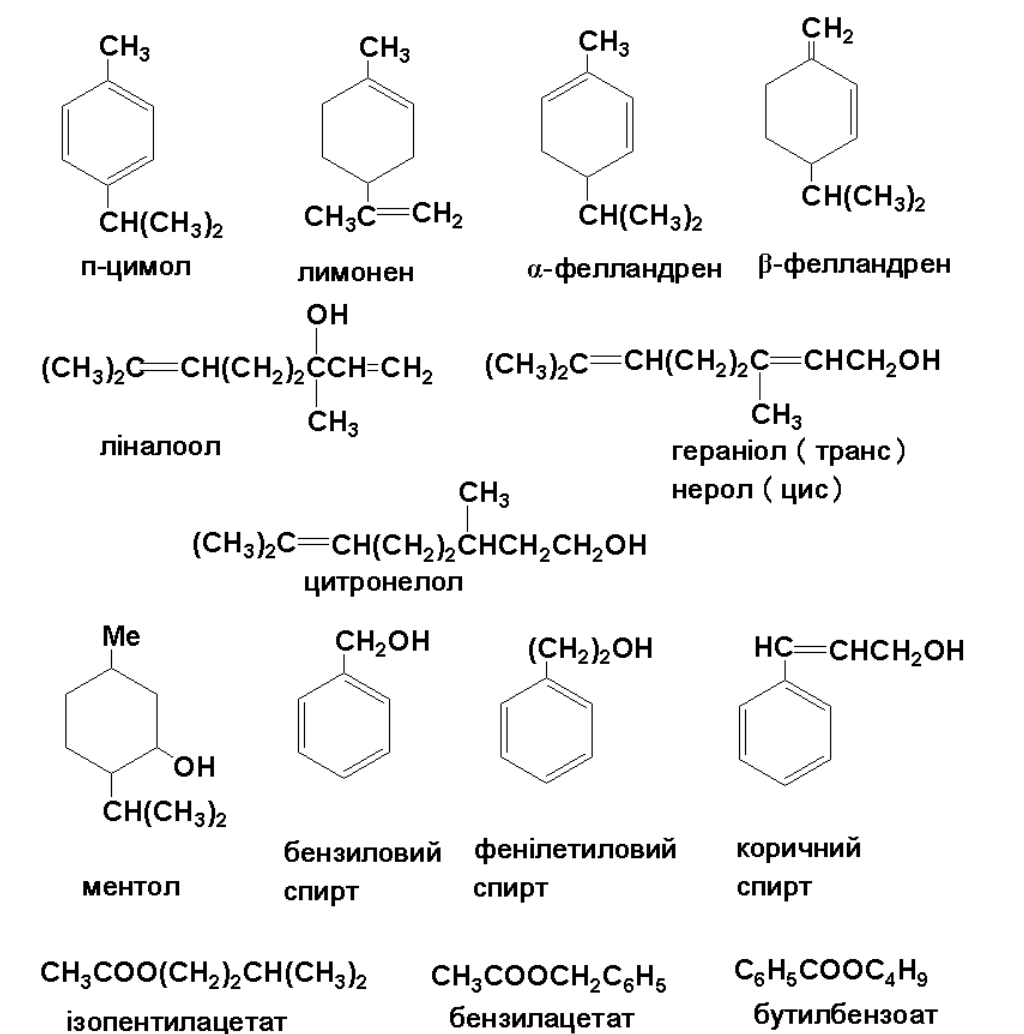
Для отримання стійких парфумерних композицій необхідні стабілізатори запаху. Такі речовини також існують в природі, це мускусні препарати.

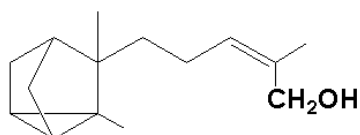
Синтетичні запахні речовини можуть відтворювати структуру якогось природного речовини з його запахом, але можуть бути отримані речовини, яких не існує в природі і також володіють запахом.

Механізм дії запахних речовин поки не з'ясований, але він аналогічний дії лікарських речовин. Організм сприймає запах через нюхові рецептори, що знаходяться в мембранах клітин носової порожнини.

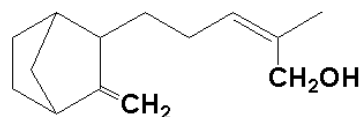
Методи отримання запахних речовин мають багато спільного з методами отримання лікарських речовин. Як уже зазначалося, багато проміжних сполук, які утворюються при отриманні вітамінів А і Е, наприклад ліналоол, неролідол, іонони і ін., є запахними речовинами.

Окремі представники запахних речовин наведені нижче:

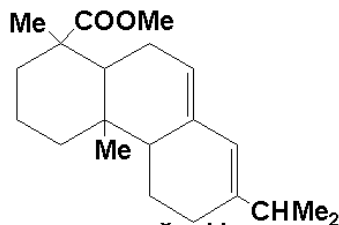




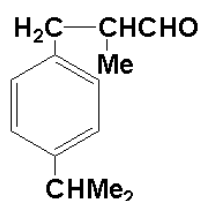
α -оанталол



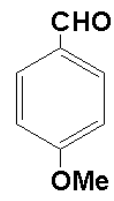
β -оанталол



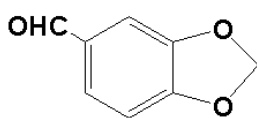
метильовий ефір
абієтинової кислоти



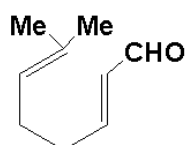
цикламенальдегід



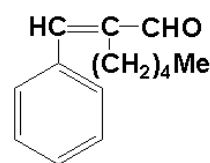
обепін



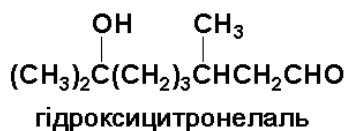
геліотропін



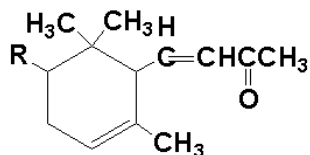
цитраль



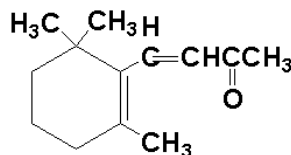
жасмінальдегід



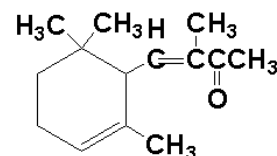
гідроксицитронелаль



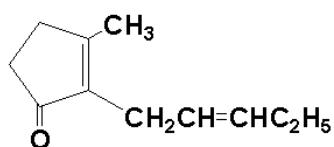
α -іонон: R=H
 α -ірон: R=CH₃



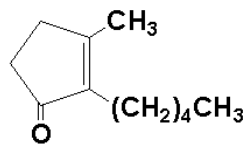
β -іонон



ізо- α -метиліонон
(іпраліп)



жасмон

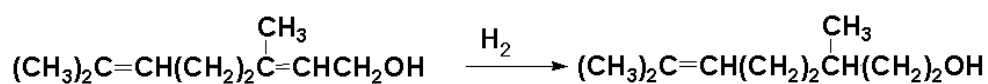


дигідрожасмон

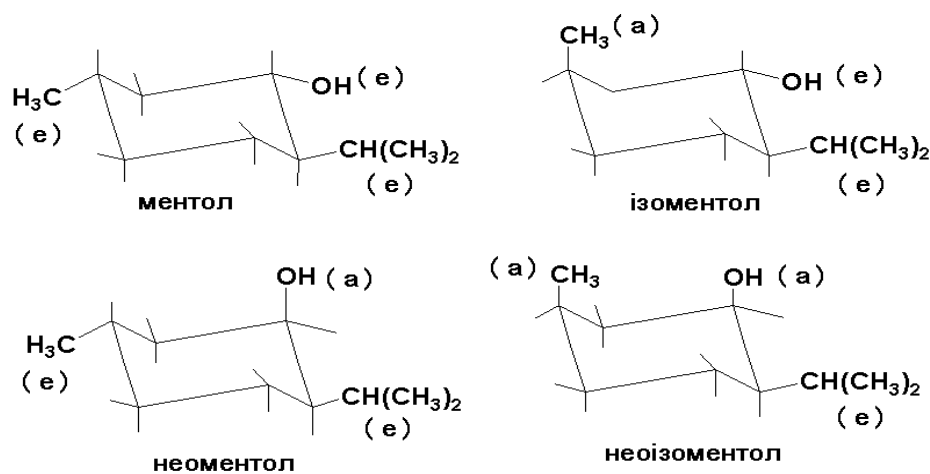
n-Цимол входить до складу кминного, коріандрового, анісового, евкаліптового ефірних масел і масла мускатної шавлії. Лимонен міститься в цитронеловому, кминному і помаранчевому ефірних маслах, володіє запахом, що нагадує запах лимону або апельсину. α - і β -фелландрени існують у вигляді оптичних та рацемічних форм, присутні в евкаліптовому і фенхельном ефірних маслах і в скипидарі.

Ліналоол міститься в бергамотному, лавандовому, коріандровому, геранієвих і інших ефірних маслах; застосовується для складання парфумерних композицій. Гераніол і нерол - транс- і цис-ізомери

3,7-диметилоктадієн-2,6-ола-1 - мають запах, що нагадує запах троянди. Вони входять до складу геранієвого, рожевого, пальмарожевого і лемонграссового ефірних масел. Гераніол застосовують для складання парфумерних композицій, для ароматизації мила, косметичних та миючих засобів. Нерол має більш ніжний запах і використовується в основному для складання парфумерних композицій. Цитронелол присутній в геранієвих, цитронеловому і рожевому маслах, застосовується для складання парфумерних композицій, ароматів для мила і косметичних виробів, а також для виготовлення харчових есенцій. Цитронелол отримують відновленням гераніолу в присутності скелетних нікелевих каталізаторів, кобальту і міднохромових каталізаторів:

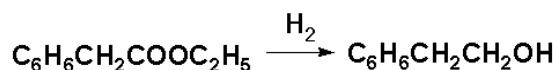


Ментол має запах м'яти; знайдений в маслі перцевої м'яти, в геранієвому маслі. Ізомери ментолу - ізоментоли і неоізоментоли - в ефірних маслах не знайдені. Неоментол присутній в тих же маслах, що і ментол.



Спирти жирароматичного ряду нерідко мають приємний запах. Бензиловий спирт міститься в маслі жасмину, туберози, маслі гвоздики, у вигляді ацетату - в маслі гіацинту. β -Фенілетиловий спирт має запах троянди і знаходиться в рожевому, геранієвому, неролієвому, гвоздикових та інших оліях.

β -Фенілетиловий спирт отримують відновленням етилового ефіру фенілоцтової кислоти:



Коричний спирт існує у вигляді цис- і транс-ізомерів, міститься в гіацинтовому і кассієвому маслах.

Запах санталового дерева визначається присутністю α - і β -санталолів.

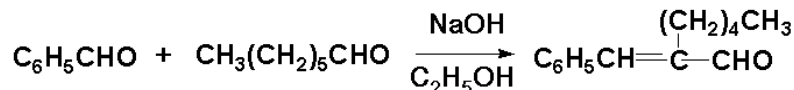
Досить велика кількість запашних речовин знайдено серед простих і складних ефірів.

Алкілацетати часто володіють запахом фруктів. Ізопентилацетат має запах, що нагадує запах груші, використовується для виготовлення харчових есенцій.

Бензилацетат входить до складу ефірних масел гіацинта, жасмину та ін. Застосовується в парфумерних композиціях і віддушках для мила. Метилловий ефір абієтинової кислоти має слабкий ароматичний запах, використовується в парфумерії та косметичних композиціях. Бутилбензоат має приємний фруктовий запах з відтінком запаху лілії, входить до складу парфумерних композицій і ароматів для мила.

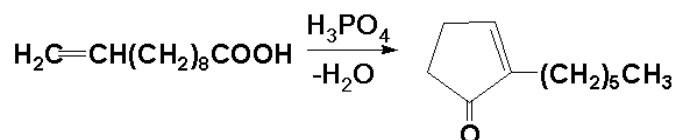
Цінними запашними речовинами є альдегіди - цитраль, гідроксицитронеллаль, жасминальдегід, цикламенальдегід, обепін (анісовий альдегід), геліотропін (в ефірних маслах геліотропу, бузку, стручках ванілі). Всі ці сполуки мають цінними квітковими запахами і використовуються в парфумерних композиціях.

З нетривіальних методів синтезу альдегідів слід згадати синтез жасмінальдегіду, одержуваного з бензальдегіду і гептеналю («енантол»):

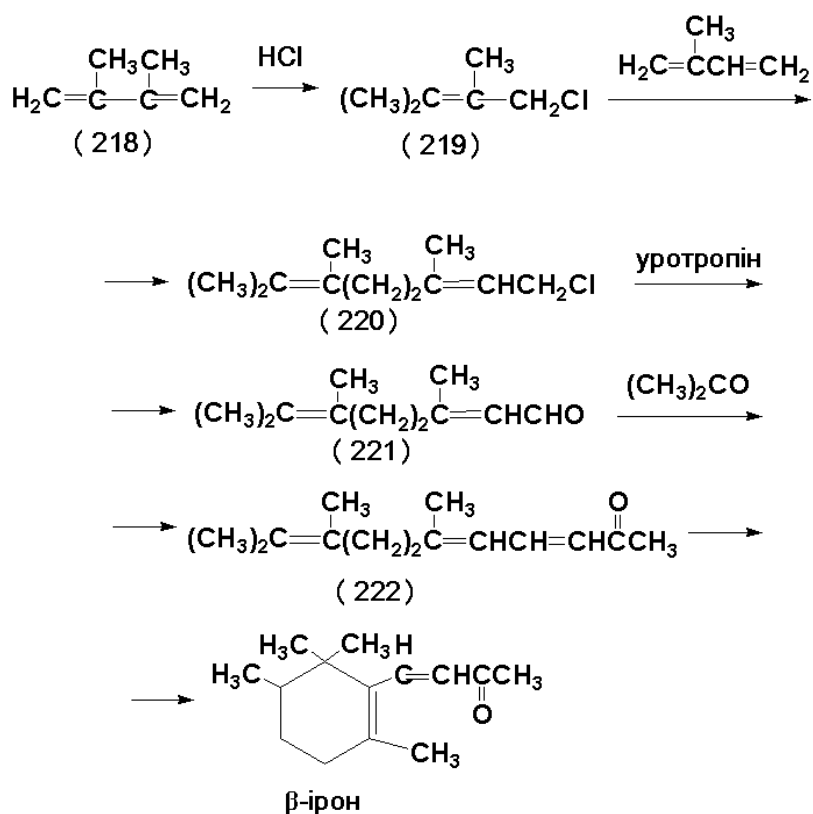


Нижніми квітковими запахами володіють і кетони - іонони, ірони, жасмон і дигідрожасмон. Іонони і ірони мають запах фіалки, жасмон і дигідрожасмон - запах жасмину.

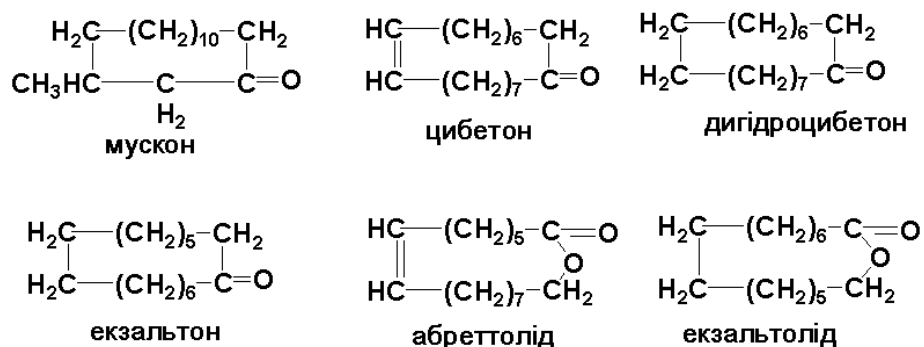
З ундецен-10-ової кислоти отримують сполуку з запахом жасмину, також зване дигідрожасмоном:



Синтез іронів здійснюють з 2,3-диметилбутадієну-1,3 (218). Гідрохлоруванням диметилбутадієну (218) призводить до утворення хлорпохідного (219), яке вводять в реакцію теломеризації з ізопреном. Утворений при цьому метилгеранілхлорид (220) при обробці уротропіном перетворюється в 6-метилцитраль (221), конденсація якого з ацетоном в лужному середовищі дає псевдоірон (222), з якого утворюється циклічний β -ірон:



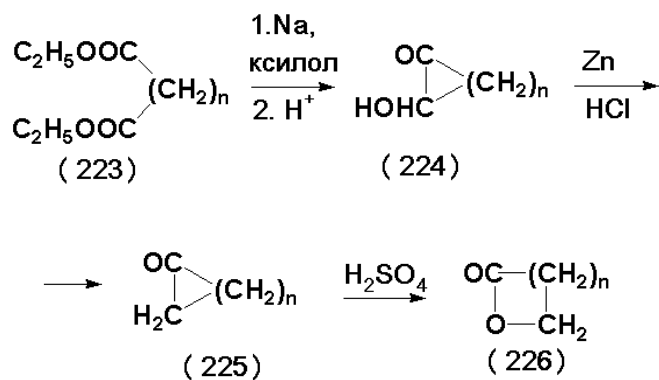
Дуже важливими сполуками при виготовленні парфумерної продукції є стабілізатори запаху; ними служать макроциклічні кетони і лактони. Деякі з них наведені нижче:



Мускон і цибетон виділяють із залоз тварин, тому вони дуже дорогі і важкодоступні. Амбреттолід і екзальтолід отримують з насіння рослин (*Hibiscus Abelmoschus* і *Archangelica officinalis*).

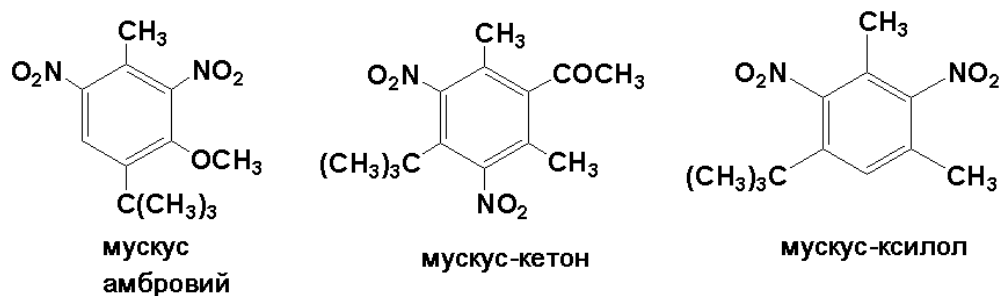
Будова макроциклічних кетонів і лактонів було встановлено Л. Ружичкою в 1920-х роках.

Загальний метод синтезу таких сполук наведено нижче:



Ацилоїнова конденсація ефіру дикарбонової кислоти (223) дає макроциклічний ацилоїн (224), відновлення якого цинком в кислому середовищі приводить утворення до кетонів (225). Окислення кетона кислотою Каро дає лактон (226).

Мускусним запахом володіють деякі синтетичні ароматичні сполуки, наприклад:



3. Харчові та смакові речовини

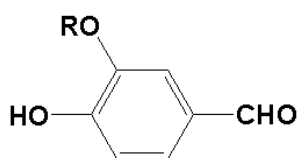
До складу харчових продуктів входять білки, жири, вуглеводи та інші речовини. Через нестачу харчових ресурсів на Землі виникла проблема отримання деяких з цих речовин шляхом хімічного синтезу. Крім того, для парентерального харчування (внутрішньовенне введення) при деяких захворюваннях необхідні чисті амінокислоти, жирові емульсії, глюкоза. Створення штучної їжі вимагає фундаментальних досліджень, які зараз проводяться в ряді країн.

У цій глобальній проблемі є область, поки мало розроблена - надання штучної їжі певного смаку. Органолептичні властивості тієї чи іншої сполуки залежать від суб'єктивного сприйняття, заснованого на подразненні чутливого нервового закінчення. Нерідко смакові відчуття пов'язані з запахом речовини.

Зазвичай розрізняють кислий, солодкий, гіркий і солоний смаки. Відчуття кислого і солоного смаку можуть бути пояснені взаємодією смакових рецепторів з іонами H_3O^+ і Na^+ + Cl^- . Відчуття гіркого і солодкого смаку пояснити важче, оскільки воно виявляється для сполук найрізноманітнішої структури. Очевидно, причиною є певне стереохімічне зв'язування молекули з рецепторним білком. Наприклад, енантіомери валіну володіють різною солодкістю.

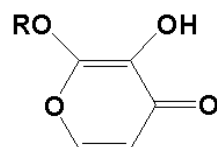
Встановлення залежності смаку речовини від його хімічної структури ще вимагає свого вирішення.

В якості смакових речовин для додання аромату хлібобулочних виробів вже давно використовують ванілін, ванілаль (етилванілін), мальтол і етилмальтол. Ванілін - діючий початок ванілі. Заміна в молекулі метильної групи на етильну призводить до посилення запаху; так, запах ванілалі в 2,5 рази сильніше запаху ваніліну, а запах етил-мальтолу в 10 разів сильніше запаху мальтолу. Мальтол міститься в печеному солоді і в карамелі (палений цукор).



ванілін: $\text{R}=\text{CH}_3$

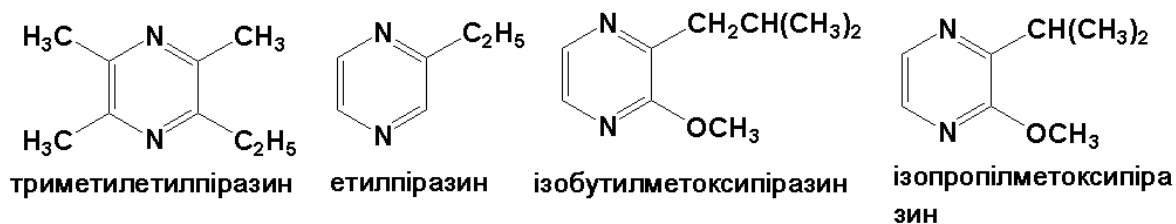
етилванілін: $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$



мальтол: $\text{R}=\text{CH}_3$

етилмальтол: $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$

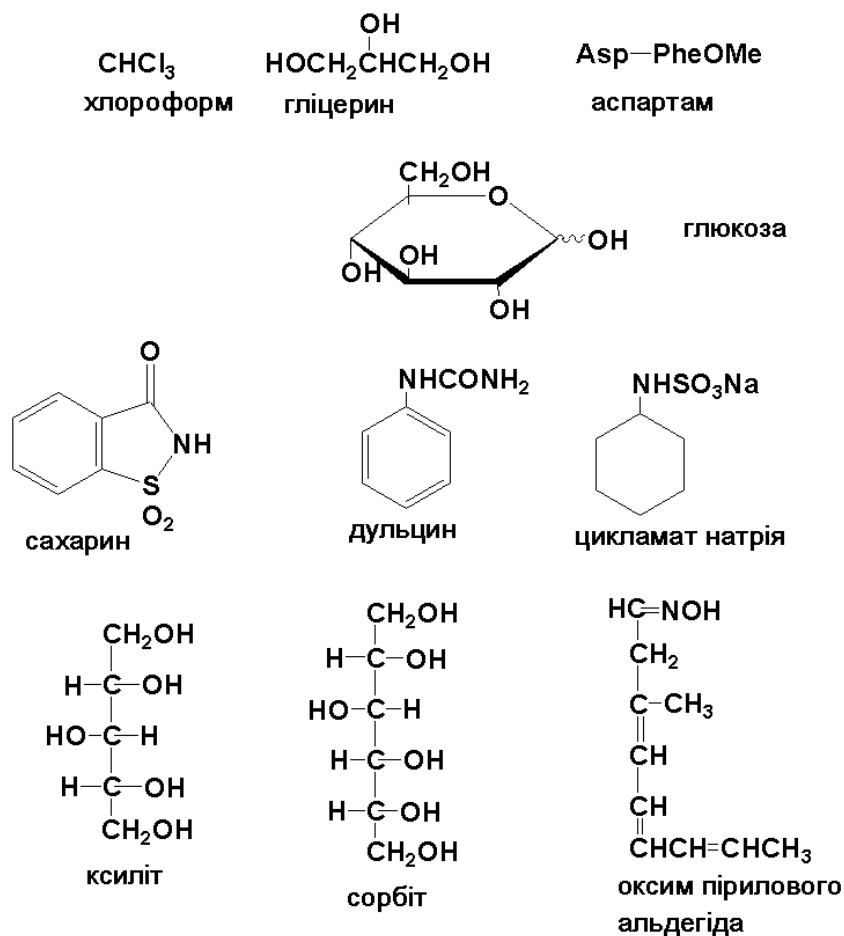
Багаті смаковими ароматами похідні піразину. Так, триметилетилпіразин має запах обсмажених кавових зерен, етилпіразин підсилює аромат тютюну; запах зеленого горошку імітують алкілзаміщені метоксипіразини.



Солодкий смак мають речовини різної хімічної природи: хлороформ, гліцерин, глюкоза, аспартам, сахарин, дульцин, цикламат натрію, ксиліт, оксим пірилового альдегіду. Деякі з них, наприклад ксиліт, сахарин, аспартам, використовують як замінники цукру. Це особливо важливо для хворих на діабет. Практичне застосування знаходять також глюкоза і сорбіт.

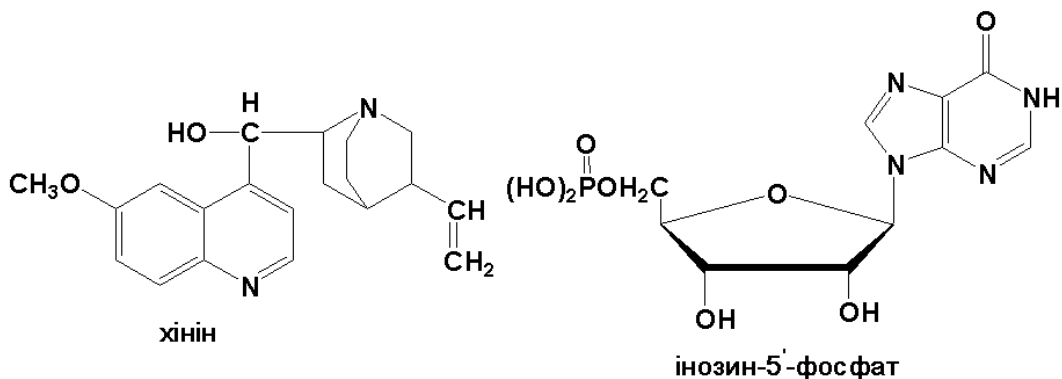
Дуже перспективним замінником цукру вважається аспартам. Він в 200 разів солодше цукру, його можна використовувати для хворих діабетом. Існують кілька методів синтезу аспартаму, як хімічних, так і ферментативних.

З африканських рослин виділені білки (туаматіни і монеллін), що перевершують по солодкості цукор в 1000 разів.



Гірким смаком володіють багато алкалоїдів; найбільш яскраво він виражений у хініну - алкалоїду хінного дерева. Відомі гіркі речовини і серед пептидів, наприклад пептид (227).

Arg-Gly-Pro-Pro-Phe-Ile-Val (227)

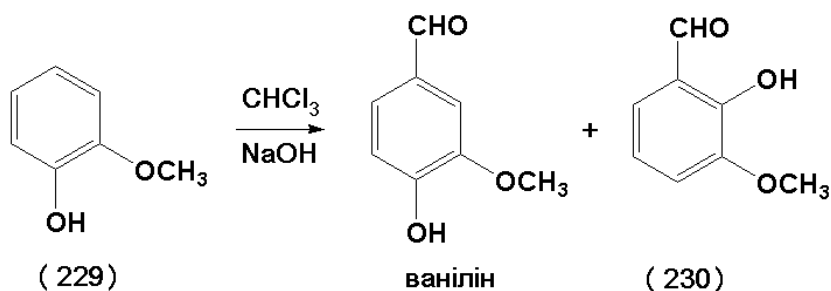


Деякі речовини імітують смак м'яса. Це пептид (228), виділений шляхом обробки м'яса папаїном, і нуклеотиди (інозит-5-монофосфат, ксаїтін-5'-монофосфат і гуанін-5'-монофосфат).

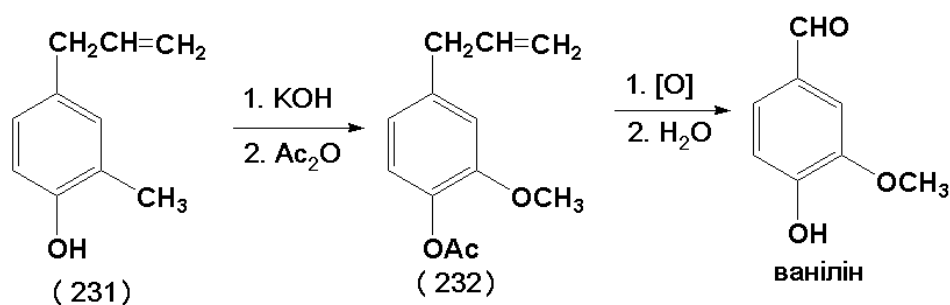
Lys-Gly-Asp-Glu-Glu-Ser-Leu-Ala (228)

У промисловості деякі смакові речовини отримують шляхом хімічного синтезу.

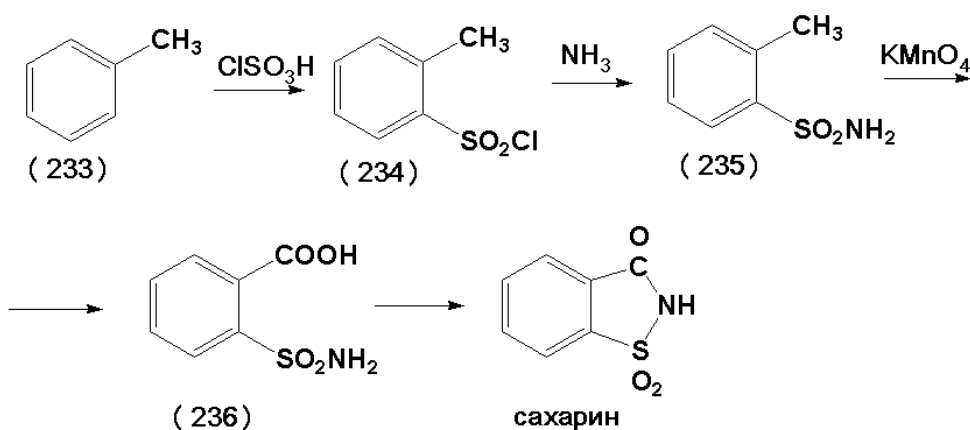
У синтезі ваніліну вихідною речовиною є гваякол (229). При дії на нього хлороформу і лугу (метод Тимана - Реймера) утворюються ванілін і 2-гідрокси-3-метоксибензальдегід (230), який легко видаляється перегонкою з водяною парою.



Ванілін отримують також з евгенолу, який виділяють з ефірних масел. Евгенол (231) дією лугу ізомеризується в ізоєвгенол і потім ацетилюють. Отримані при цьому сполуки (232) окислюють дихроматом і після видалення ацетильної групи отримують ванілін:



У синтезі сахарину вихідною сполукою є толуол (233), який взаємодією з хлорсульфоною кислотою перетворюють в сульфонілхлорид (234). В якості побічної сполуки утворюється пара-ізомер, який відокремлюють кристалізацією. Сульфонілхлорид переводять в сульфонамід (235) обробкою аміаком. Потім дією перманганату метильну групу окислюють до карбоксильної. Відщеплення води від утвореної кислоти (236) призводить утворення до циклічного іміду - сахарину:



4. Засоби захисту рослин

Хімічні речовини, які використовуються для знищення різноманітних видів шкідливих організмів, або для попередження їх розвитку, називають пестицидами. Для захисту рослин використовують декілька груп пестицидів, обладаючих різним біологічним дією:

- інсектициди – речовини, які знищують шкідливих комах (у тому числі акарициди – речовини, які знищують кліщів);
- фунгіциди – засоби, які захищають рослини від хвороб;
- гербіциди – речовини, які знищують бур'яни;
- феромони і аттрактанти – речовини, які приваблюють комах;
- регулятори росту рослин – речовини, які стимулюють (гібереліни) і інгібують (ретарданти) ріст рослин.

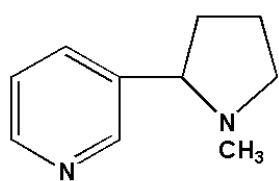
Початок використання пестицидів у сільському господарстві було покладено застосуванням ядохімікатів. Недосконалі способи внесення цих небезпечних сполук призводили до забруднення навколишнього середовища. Нові покоління пестицидів значною мірою позбавлені недоліків перших представників, як по рівню біологічної активності, так і по способам внесення, біодеградації та іншим показникам. Однак не можна стверджувати, що проблема вирішена, необхідна подальша інтенсивна робота з урахуванням досягнень фундаментальних наук з фізіології рослин і тварин, біології та хімії. В ідеалі, застосування пестицидів має бути безпечним для людини і навколишнього середовища.

Інсектициди. Інсектициди зазвичай застосовують методом обприскування. Для отримання максимального ефекту від їх застосування необхідно виконання наступних умов. Препарат повинен володіти персистентністю - стійкістю до дії атмосферних опадів і сонячного світла; він повинен бути токсичним для комах, але не токсичним для інших форм життя, в тому числі і для людини; його вартість не повинна перевищувати вартості врятованої з його допомогою частини врожаю.

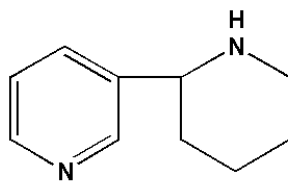
За статистичними даними з 10 000 випробовуваних препаратів тільки один стає товарним інсектицидом, тому створення нового інсектициду обходиться дуже дорого.

Найкращі результати дає цілеспрямований синтез, заснований на фундаментальних знаннях фізіології рослин і комах.

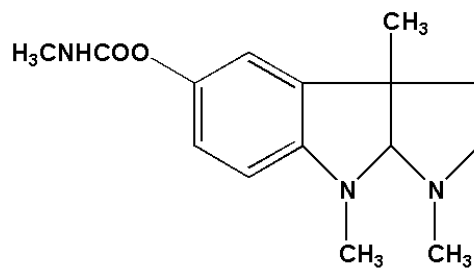
Серед природних сполук, інсектицидні властивості мають алкалоїди (нікотин, анабазин, фізостигмін), піретрини (з квітів далматської ромашки), ротенон.



нікотин

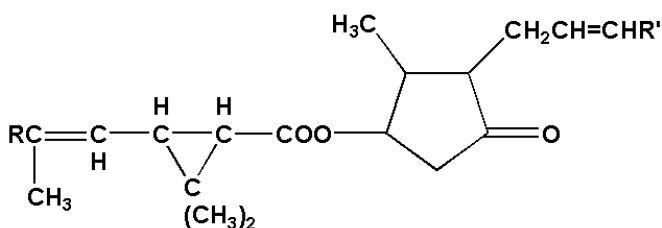


анабазин



фізостигмін

Синтетичними аналогами піретринів є піретроїди, з яких найбільш вивченими є ефіри транс-хризантемової кислоти (декаметрин, перметрин, циперметрин та інші).

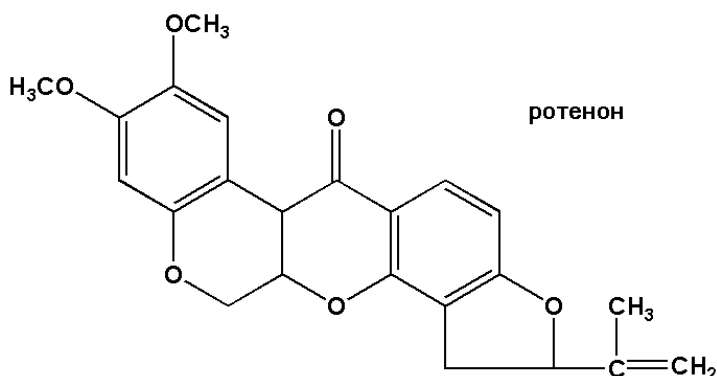


піратрин I: $R = \text{CH}_3$, $R' = \text{CH}=\text{CH}_2$

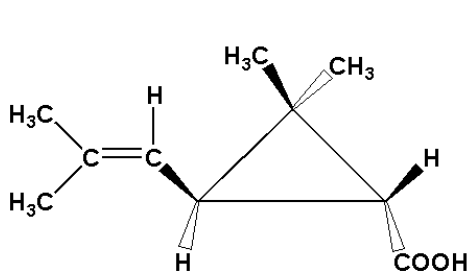
піретрин II: $R = \text{COOCH}_3$, $R' = \text{CH}=\text{CH}_2$

цінерин I: $R = R' = \text{CH}_3$

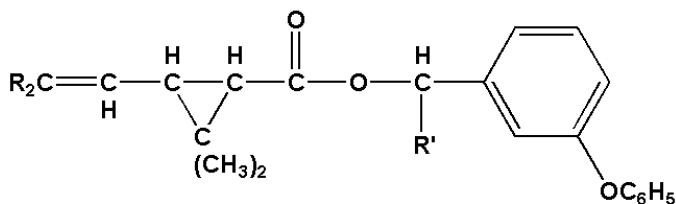
цінерин II: $R = \text{COOCH}_3$, $R' = \text{CH}_3$



ротенон



транс-хризантемова кислота



перметрин: $R = \text{Cl}$, $R' = \text{H}$

циперметрин: $R = \text{Cl}$, $R' = \text{CN}$

декаметрин: $R = \text{Br}$, $R' = \text{CN}$

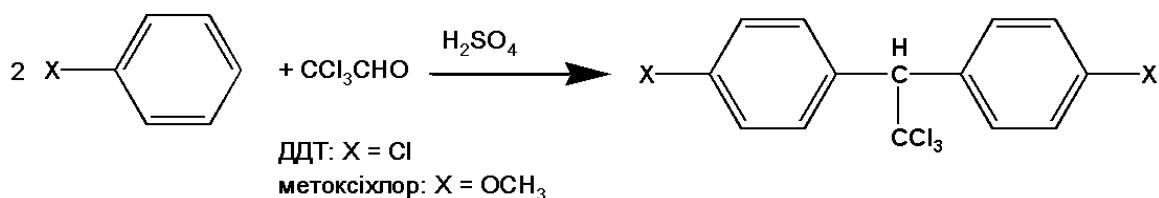
Піретроїди при ефективних концентраціях малотоксичні для людини, що робить їх конкурентноздатними у порівнянні з будь-якими іншими препаратами.

Механізм біологічної дії піретроїдів пов'язан з деполяризацією натрійових каналів нервових мембран і специфічним вимкненням мембранних АТФаз.

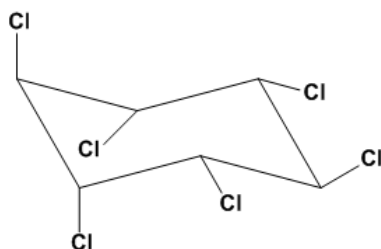
До синтетичних інсектицидів відносяться також галогенпохідні вуглеводнів, фосфорорганічні сполуки, карбамати.

Галогенпохідні вуглеводнів. Найважливішим представником даної групи довгий час був ДДТ 2,2,2-трихлор-1,1-біс-(4-хлор-феніл)-етан. Він володіє сильною інсектицидною дією, незначною токсичністю по відношенню до теплокровних тварин, проте через високу стійкість в природних умовах накопичується в навколишньому середовищі, жирових тканинах тварин і в молоці. У зв'язку з цим виробництво ДДТ в ряді країн в даний час припинено. Однак його метоксіаналог - метоксіхлор - легше піддається біорозкладу і використовується в якості контактного інсектициду.

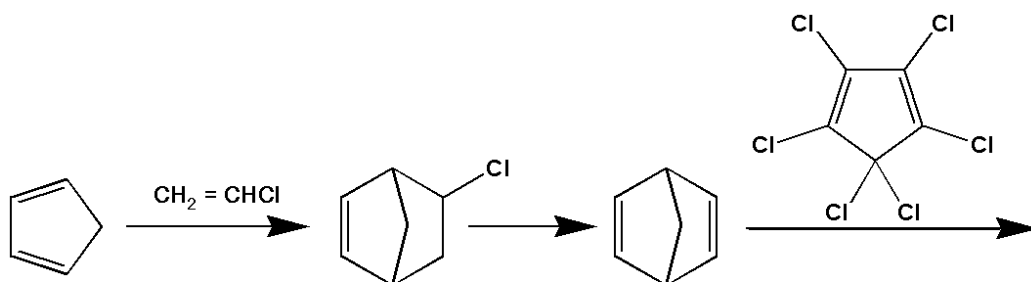
Основним методом отримання ДДТ є конденсація хлорбензену з хлоралем у присутності концентрованої сульфатної кислоти або олеуму:

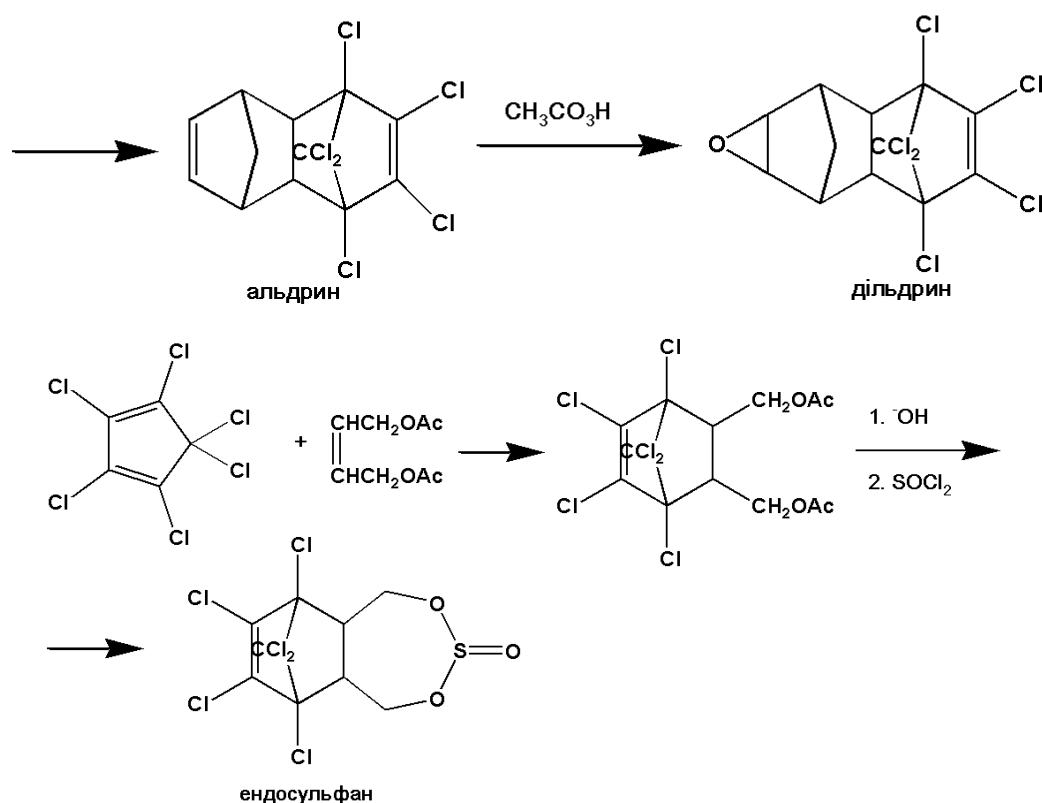


Інший препарат цієї групи – гексахлоран – отримують хлоруванням бензену. У суміші стереоізомерів, що утворюється, біологічно активним є тільки γ-стереоізомер:



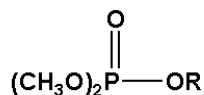
Інсектицидною активністю володіють також поліхлорциклодієни – альдрин, дільдрин, ендосульфат. При їх синтезуванні використовують реакцію Дільса-Альдера:



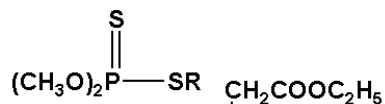


Фосфорорганічні сполуки – один із важливих класів сучасних пестицидів. Інсектицидну активність проявляють похідні фосфорної, тіофосфорної і дітіофосфорної кислот.

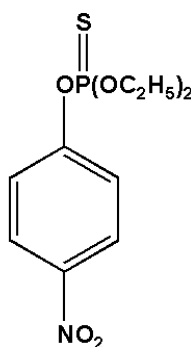
Механізм дії всіх цих препаратів однаковий і полягає в фосфорилюванні ацетилхолінестерази і блокуванні гідролізу ацетилхоліну. Деякі з цих препаратів наведені нижче:



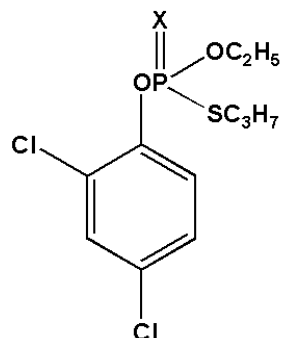
дихлорфос: $\text{R} = \text{CH}=\text{CCl}_2$
хлорофос: $\text{R} = \text{CHONCCl}_3$



карбофос: $\text{R} = \text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$
фосфамід: $\text{R} = \text{CH}_2\text{CONHCH}_3$

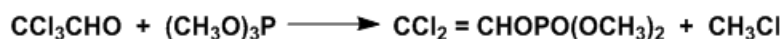


тіофос



етафос: $\text{X} = \text{O}$
протіофос: $\text{X} = \text{S}$

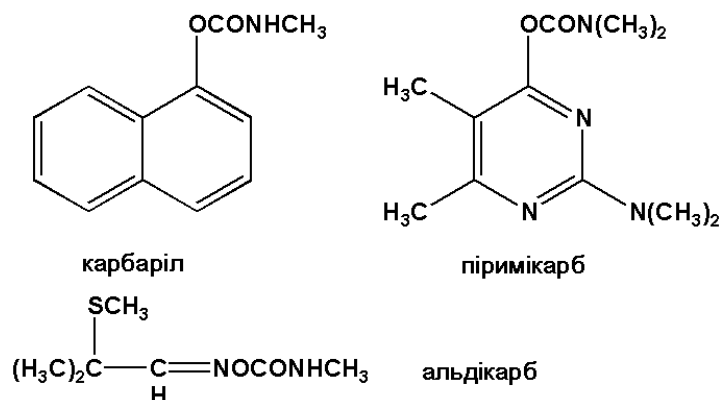
Дихлорфос отримують конденсацією хлораля з триметилфосфітом при нагріванні:



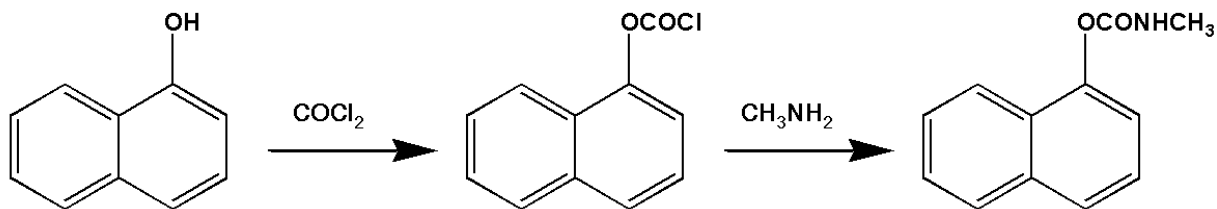
Карбамати - ефіри заміщених карбамінових кислот. Прототипом для створення інсектицидів даної групи послужив алкалоїд фізостигмін.

Механізм дії карбаматів аналогічний дії фосфоровмісних сполук. Вони також взаємодіють з ацетилхолінестеразою і блокують гідроліз ацетилхоліну. Недоліком карбаматів є їх повільне розкладання (2 роки).

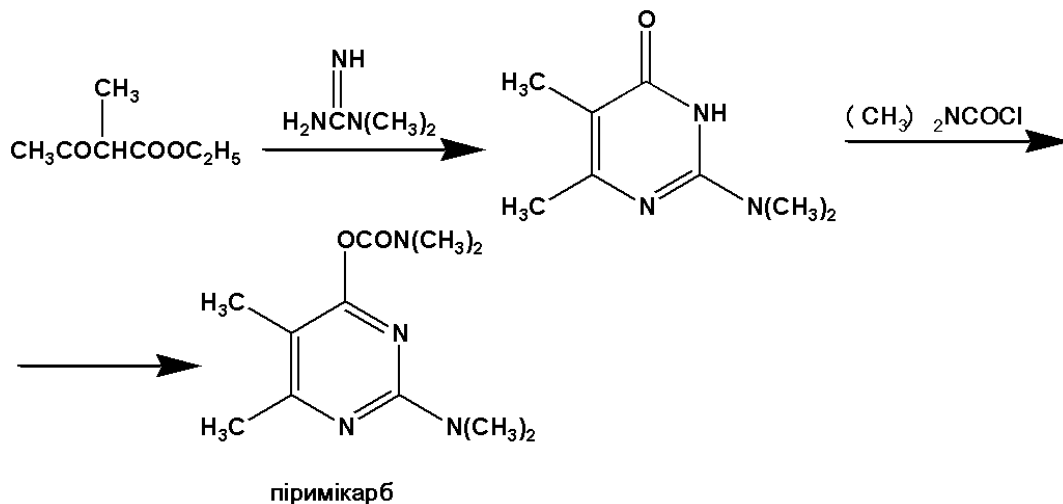
Деякі з таких з'єднань наведені нижче:



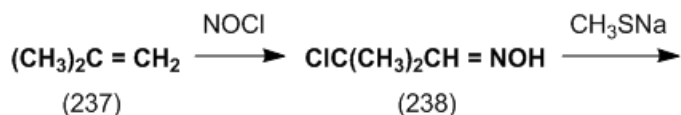
При синтезі карбарілу вихідною сполукою є α -нафтол. α -Нафтол обробляють фосгеном, а далі, отриманий хлорметановий ефір обробляють метиламіном:



Під час синтезу піримікарбу етиловий ефір метилацетооцтової кислоти конденсують з диметилгуанідином; отримане піримідинове похідне обробляють хлорангідридом диметилкарбамінової кислоти:

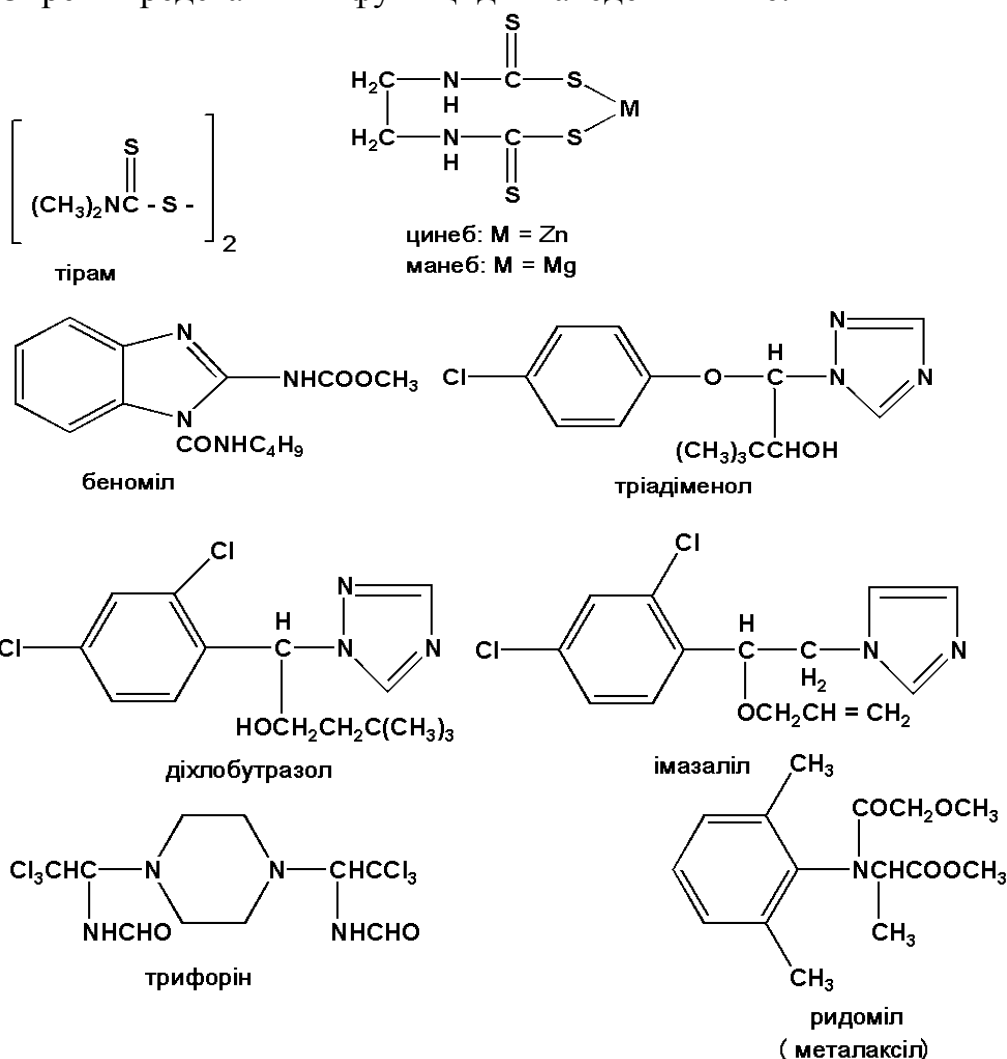


Під час синтезу альдікарбу вихідною сполукою є діметилетилен (237)), обробка якого нітрозилхлоридом дає оксим (238). Взаємодією цього оксиму з метантиолятом натрію отримують метилтіопохідне (239), яке потім обробляють фосгеном; на отриману при цьому сполуку (240) діють метиламіном:

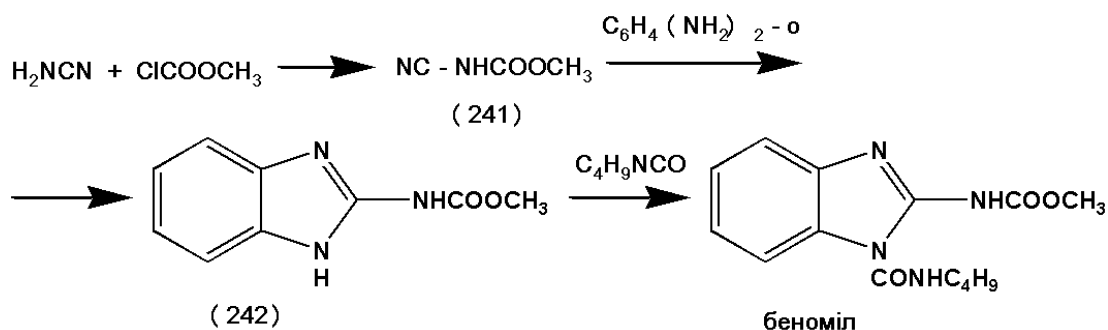


Фунгіциди. Їх зазвичай ділять на дві основні групи: фунгіциди для вегетуючих рослин і протруйники насіння. Серед фунгіцидів є контактні і системні препарати. Контактні препарати (тирам, цинеб, манеб) не поглинаються рослиною і діють при безпосередньому контакті з патогенним збудником. Ці речовини пригнічують процеси синтезу макроергічних сполук і руйнують структуру клітинних мембран. Системні фунгіциди (беноміл, діхло-бутразол, тріадіменол, імазаліл, тріфорін і ін.) проникають в рослини і можуть в них переміщатися. Деякі з них (наприклад, ридоміл) діють, пригнічуючи біосинтез білка.

Окремі представники фунгіцидів наведені нижче:

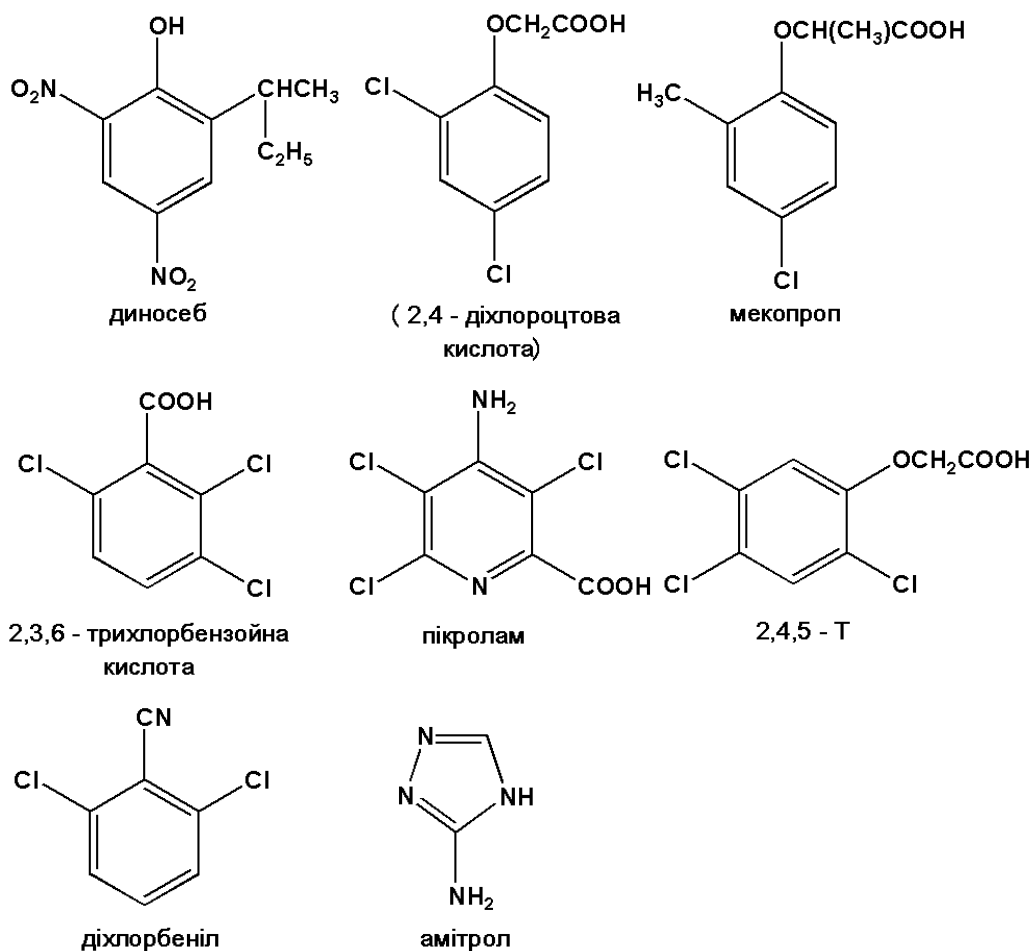


Синтез беномілу здійснюють наступним чином. Конденсація ціанаміду з хлорметановим ефіром дає ефір (241), який вводять в реакцію з о-фенілендіаміном. Добутий ефір (бензimidazolil-2) карбамінової кислоти (242) обробляють бутілізоціанатом:



Гербіциди. Гербіциди - хімічні сполуки, що пригнічують ріст бур'янів. Серед гербіцидів є представники різних класів сполук; різний і механізм їх дії.

Окремі представники гербіцидів наведені нижче:



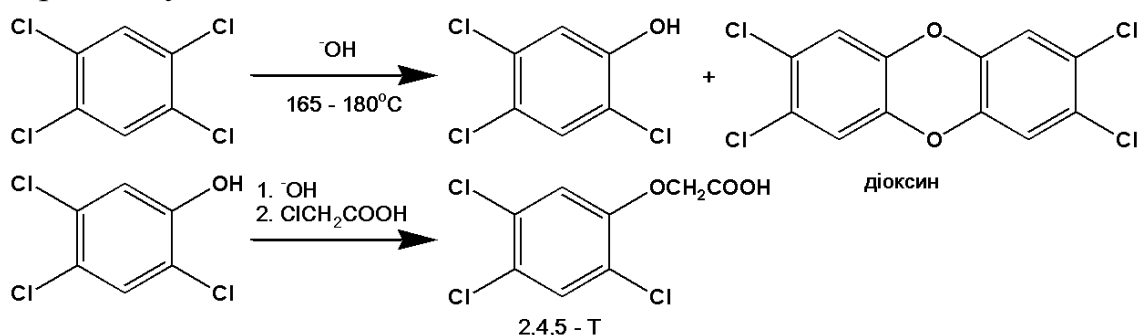
Серед них є передсходові гербіциди (діхлобеніл) і гербіциди суцільної дії (амітрол).

Гербіциди можуть гальмувати процес фотосинтезу, пригнічувати синтез гиббереллінів, викликати дисбаланс фітогормонів і ін. В останні роки в якості гербіциду була запропонована δ -амінолевулінова кислота.

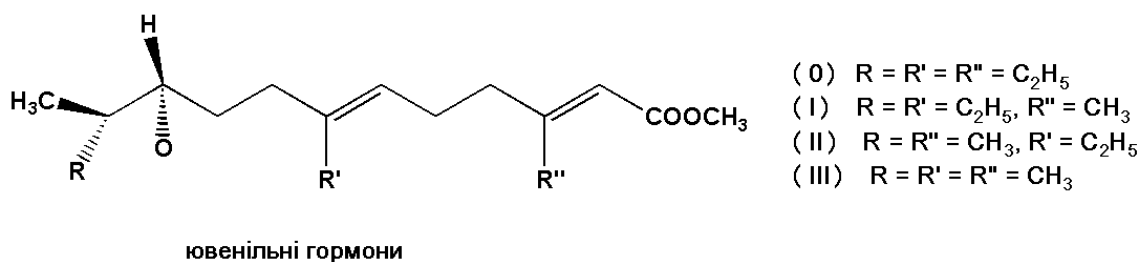
Вона є біогенетическим попередником хлорофілу. Обробку рослин проводять ввечері, вночі йде посилений біосинтез порфіриту нових з'єднань, які сенсibiliзують рослину до сонячного світла, в результаті чого воно гине. Такі гербіциди нешкідливі для людини.

Для знищення чагарникової і деревної рослинності раніше широко застосовували 2,4,5-тріхлорфеноксіоцтову кислоту (2,4,5-Т). Однак в даний час в більшості країн цей препарат знятий з виробництва, так як при його отриманні утворюється як побічний продукт діоксин, який дуже токсичний для людини (руйнує імунну і кровотворну системи, викликає ракові захворювання, має тератогенну дію і ін.).

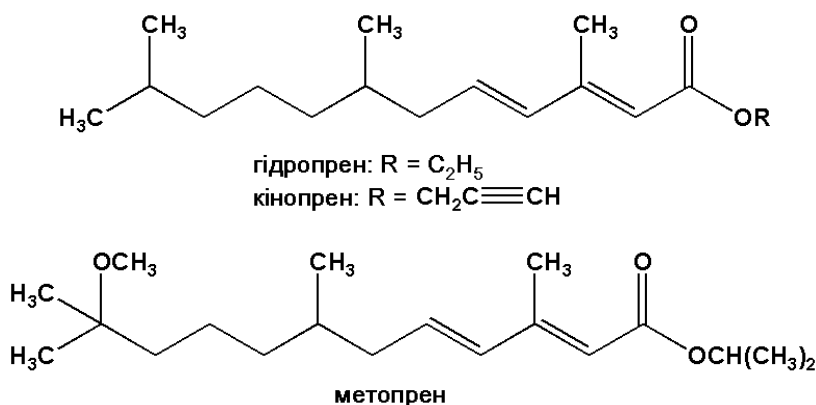
2,4,5-тріхлорфеноксіоцтову кислоту отримують з 1,2,4,5-тетрахлорбензену за схемою:



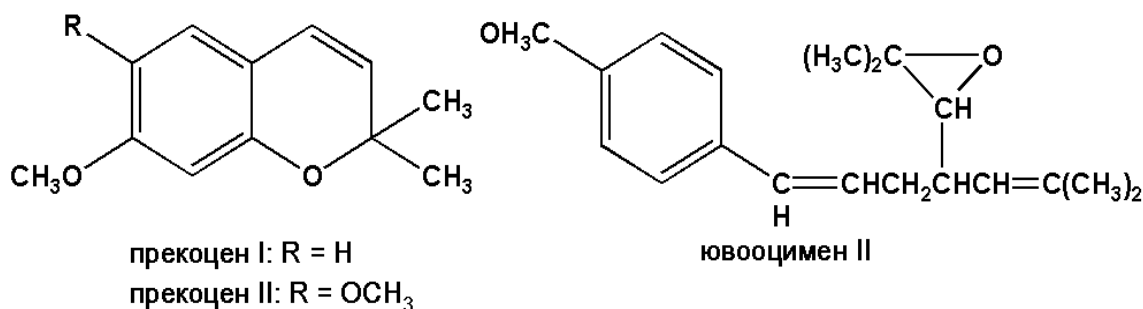
Ювенільні гормони, феромони і аттрактанти. Відомо, що життєвий цикл комах проходить ряд стадій: розвиток яйця, перетворення його в личинку, потім перехід в лялечку і, нарешті, в дорослу комаху. Кожна зі стадій проходить за участю біорегуляторів, що виділяються нейросекреторними залозами. Ранні стадії розвитку комах контролюються ювенільними гормонами. Вони зупиняють ріст комах на стадії личинки. Перший ювенільний гормон виділений в 1956 р. з черевця самців метелики *Hyalophora cecropia*. Пізніше з інших комах виділені ще три ювенільних гормону, що володіють високою біологічною активністю.



Отримані синтетичні аналоги ювенільних гормонів, які мають високу активність. Деякі з них наведені нижче:



З рослин виділені антагоністи ювенільних гормонів: прекоцени I і II та ювооцимен II.

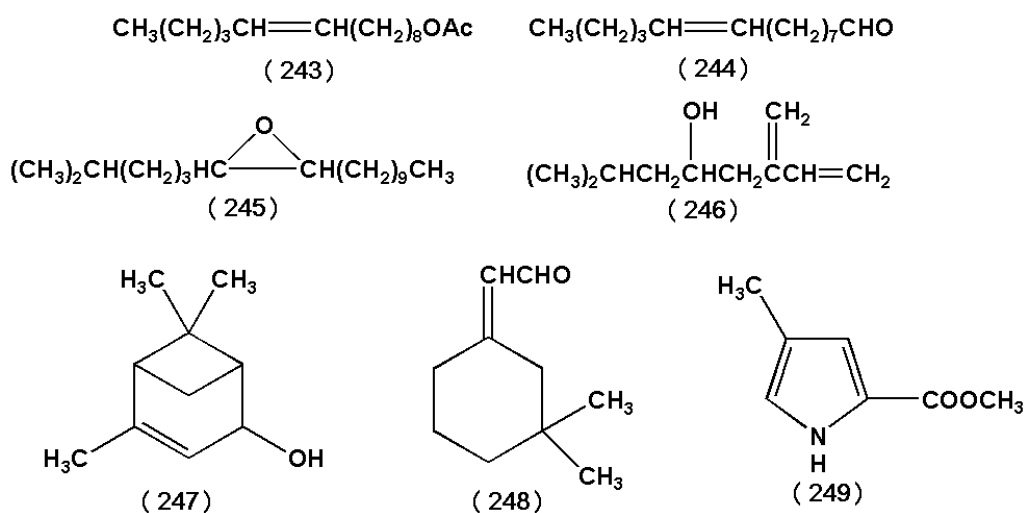


Прекоцен II зупиняє розвиток личинок колорадського жука, ювооцімен II визиває аналогічні зміни у колорадського жука і шкідливої черепашки.

Феромони – речовини, які секретуються комахами і впливають на поведінку інших особин того ж виду. До них відносяться також атрактанти, що володіють привертальною дією на комах. Існують три види атрактантів: 1) речовини, які привертають до їжі; 2) речовини, які привертають до місця кладки яєць; 3) статеві привертальні речовини.

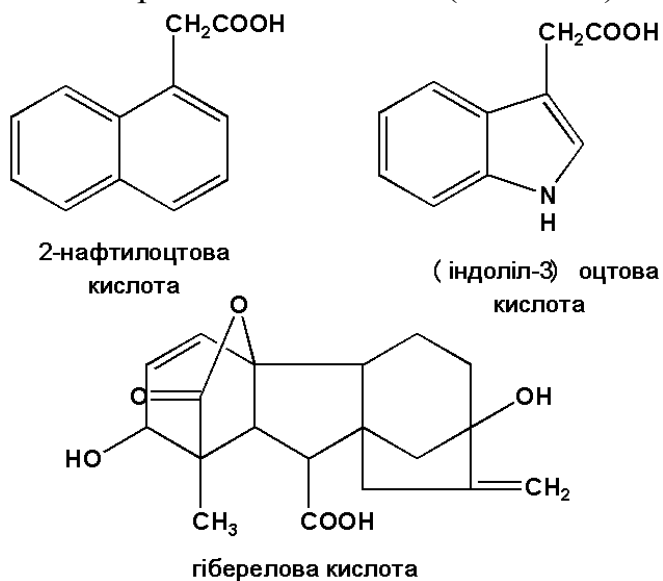
Харчові аттрактанти неспецифічні і мають малий радіус дії. Відомі приманки для мух, що містять піперидин, тіоли, різні жирні кислоти, індол, піридин, скатол, бензиловий спирт.

Атрактанти, що стимулюють відкладання яєць, вивчені мало. Краще вивчені статеві атрактанти. Нижче наведені статеві атрактанти метелика совки (243), непарного шовкопряду (244) і (245), короїдів (246) і (247), бавовняного довгоносика (248), техаської мурашки (249):

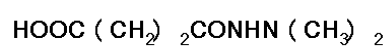


Регулятори росту рослин. До них відносяться з'єднання, здатні прискорювати (стимулятори) або сповільнювати (інгібітори) ріст рослин.

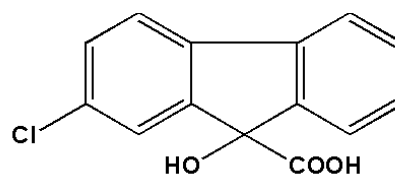
До стимуляторів росту рослин відносяться: (нафтил-2) оцтова кислота, (індоліл-3) оцтова кислота, гібереліни (наприклад, гіберелова кислота). (Індоліл-3) оцтова кислота є фітогормоном, що регулює ріст рослин. Аналогічну дію проявляють ароматичні аналоги (індоліл-3) оцтової кислоти.



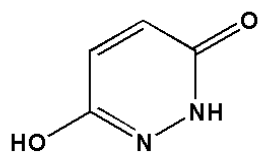
Інгібіторами росту рослин є сукцінамова кислота, гідрозид малеїнової кислоти (6-гідрокси-3-оксо-2,3-дігідропіридазин), хлорфлурекол. Сукцінамова кислота затримує зростання хризантем. Природним інгібітором росту рослин є абсцизова кислота. Вона прискорює процеси, пов'язані з переходом рослин до періоду спокою (опадання листя, дозрівання плодів).



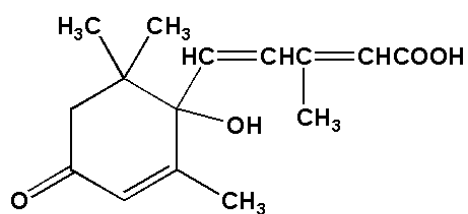
сукцинамова кислота



хлорфлурекол



гідрозид малеїнової
кислоти



абсцизова кислота

5. Барвники

Барвниками називаються органічні сполуки, що володіють здатністю поглинати і перетворювати світлову енергію (енергію електромагнітних випромінювань) у видимій і ближніх ультрафіолетової і інфрачервоних областях спектру і не втрачають цю здатність при нанесенні на різні тіла. Поглинаючи частину світлових променів певної довжини хвилі у видимій області спектра, ці сполуки стають кольоровими. Розрізняють спектральні кольори і додаткові, наприклад:

Довжина хвилі, нм	Спектральний колір	Додатковий колір
435 – 480	Синій	Жовтий
500 – 560	Зелений	Пурпуровий
580 – 595	Жовтий	Синій
730 – 760	Пурпуровий	Зелений

Кількісну оцінку кольору речовини виконують за допомогою спектрофотометрів. Положення максимуму на спектральній кривій поглинання характеризує колір речовини. Якщо $\lambda_{\text{макс}}$ знаходиться в межах 435-480 нм, тобто вибірково поглинаються сині промені, то речовина має жовтий колір.

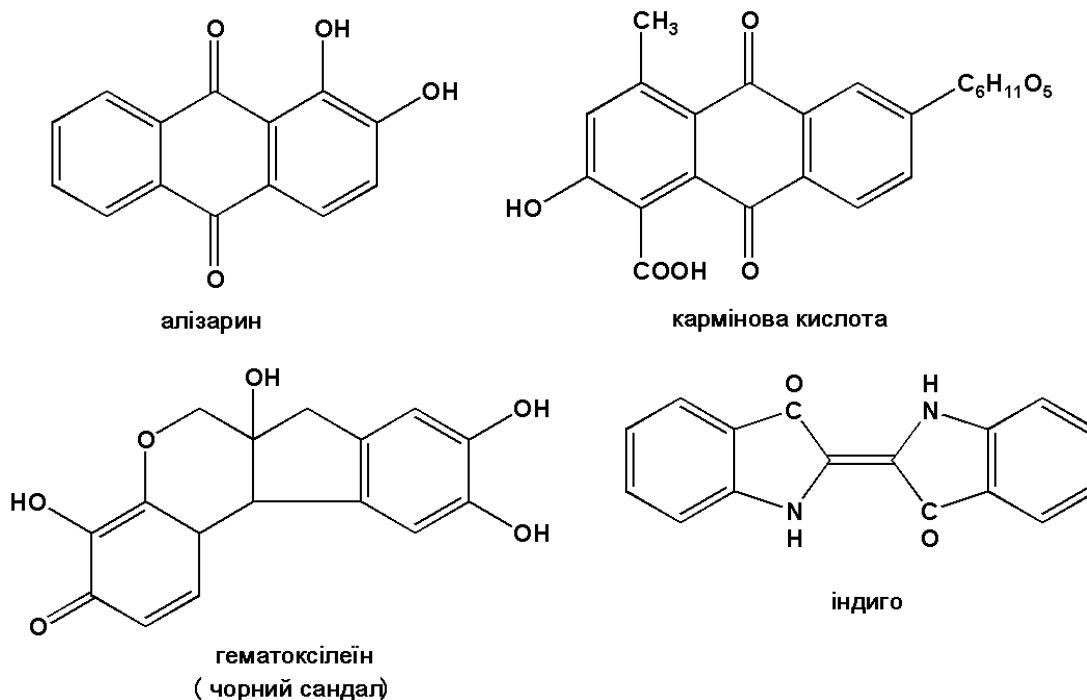
Відсутність чіткого максимуму на кривій поглинання відповідає наявності так званих «нечистих» тонів (коричневі, сірі, чорні, оливкові).

Відповідно до закону Ламберта – Бугера – Бера:

$$\lg \frac{I_0}{I} = \varepsilon c d$$

де I_0 і I – інтенсивність світлового променя відповідно до і після проходження розчину; c - концентрація розчину, моль / л; d - товщина шару розчину, см; ε - молярний коефіцієнт поглинання (екстинкції), характерний для кожної речовини; відношення I_0/I характеризує ослаблення інтенсивності світла і називається погашенням, або екстинкцією.

Застосування барвників почалося дуже давно. В ті часи використовували тільки природні барвники; деякі з них до цих пір не втратили свого значення. З коренів фарбувальної марени добували алізарин, що забарвлює тканини в червоний колір. Чорний сандал, що виділяється з дерева *Haematoxylon saonprachianum*, забарвлює тканини в чорний колір. Індиго міститься в індигоїдних рослинах; забарвлює в темно-синій колір.



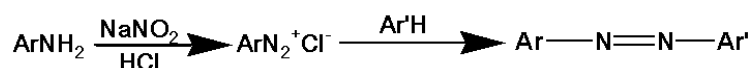
В даний час майже всі вироблені промисловістю барвники одержують хімічним синтезом.

Характерними особливостями хімічної структури барвників є наявність хромофорної системи, заступників, що поляризуються, здатність до комплексоутворення з металами.

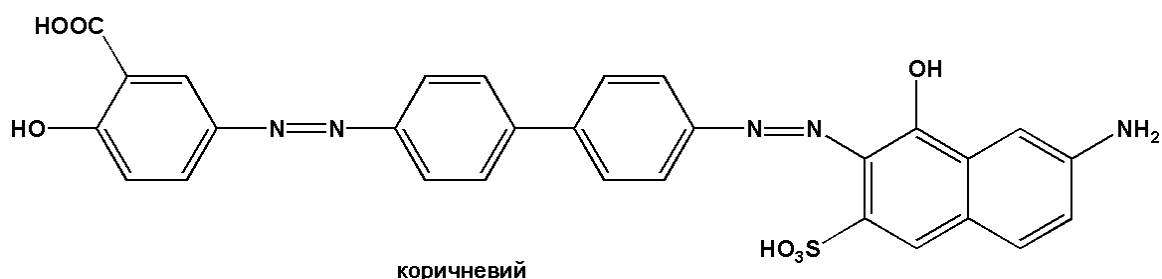
Класифікація барвників досить складна, оскільки поряд з хімічною класифікацією існує технічна класифікація, заснована на способах фарбування. Розглядаючи застосування тонкого органічного синтезу в області барвників, зручніше дотримуватися хімічної класифікації.

Важливими групами барвників є азобарвники, антрахінонові, індигоїдні, тіоіндигоїдні, трифенілметанові і фталоціанінові барвники.

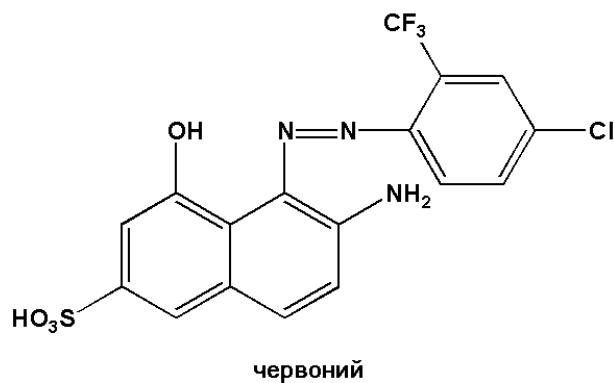
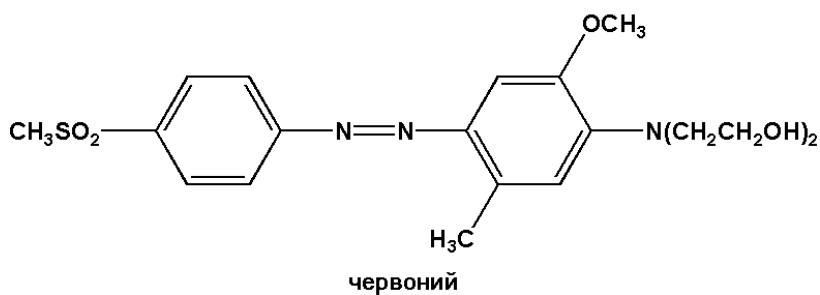
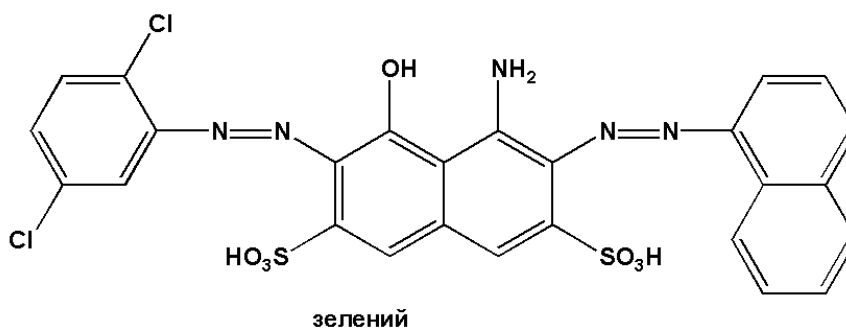
Азобарвники. Вони є найчисленнішою і найбільш важливою групою органічних барвників, що дають всю гаму кольорів - від жовтого до чорного. Молекула азобарвника містить одну або кілька азогруп $-N=N-$. Для їх отримання використовують дві послідовні реакції: діазотування первинних амінів (діазоскладих) і азосполучення отриманої солі діазонію з ароматичними або гетероароматичними сполуками, що містять електронодонорні заступники та інші реакційно здатні компоненти (азоскладові):

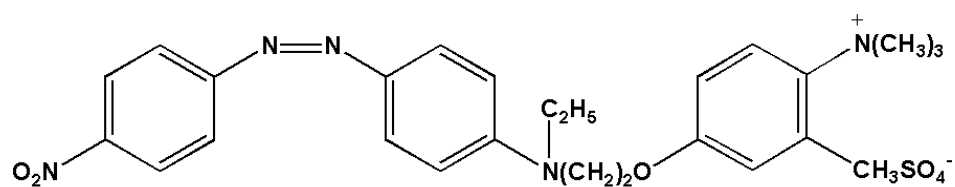


В залежності від будови діазо- і азоскладових отримують барвники, які дають різноманітне забарвлення, наприклад:

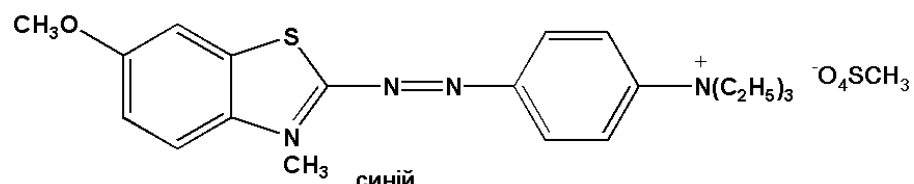


Основним недоліком азобарвників є їх низька світлостійкість. При фотохімічній деструкції відбувається розрив зв'язку $-N=N-$. Для підвищення світлостійкості азобарвників в їх молекули вводять електроноакцепторні заступники або використовують комплексоутворення, наприклад:

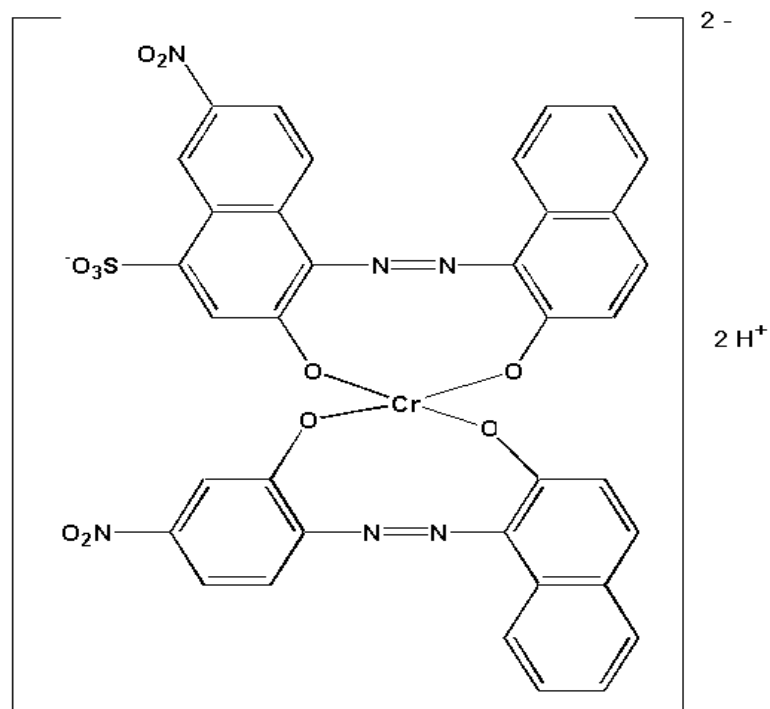




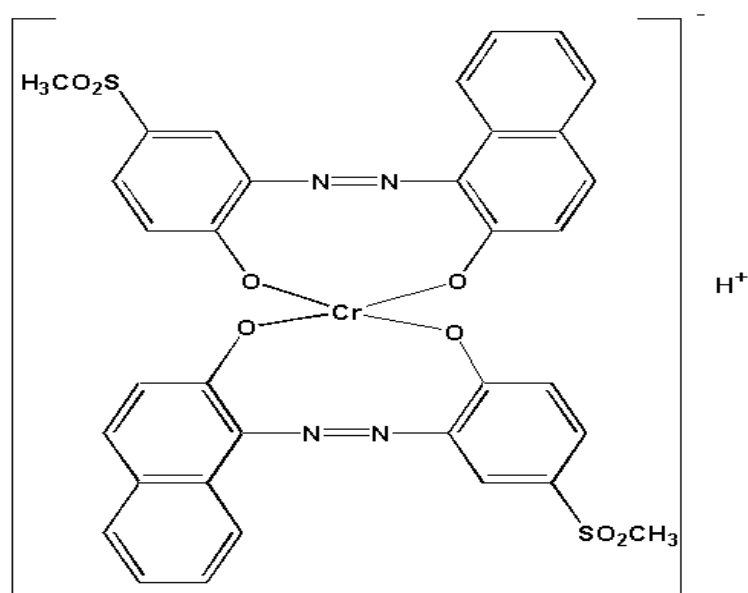
червоний



синій



чорний

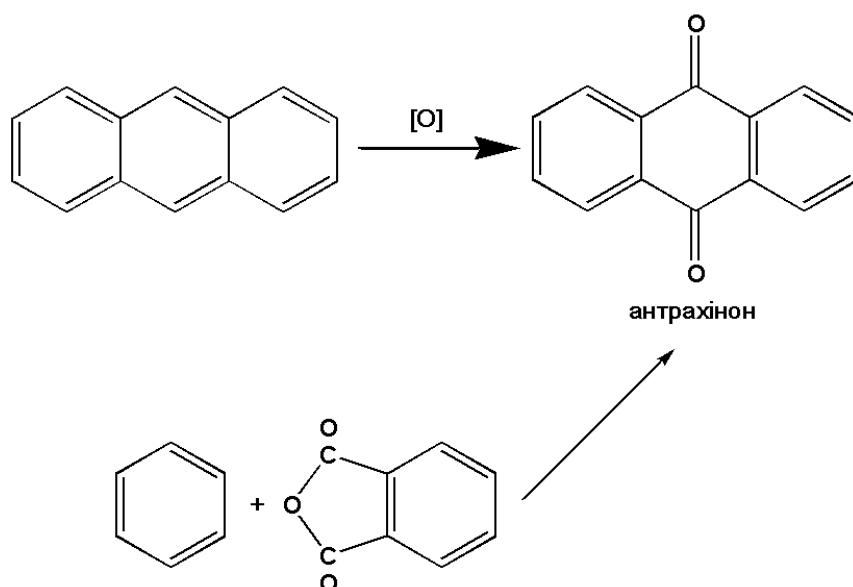


сірий

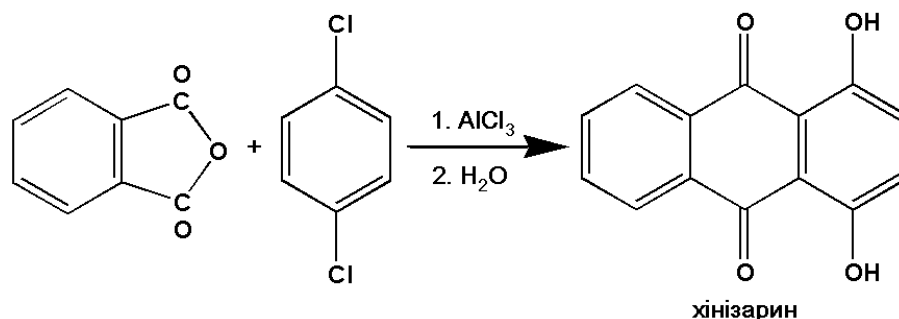
Комплексоутворення з металами оберігає барвник від деструкції. Колірна шкала комплексних азобарвників охоплює всю видиму область спектра, але вони мають більш темні тони.

Антрахінонові барвники. Ці барвники містять у своїй структурі одне або кілька антрахінонових кілець. Залежно від цього розрізняють прості і складні антрахінонові барвники.

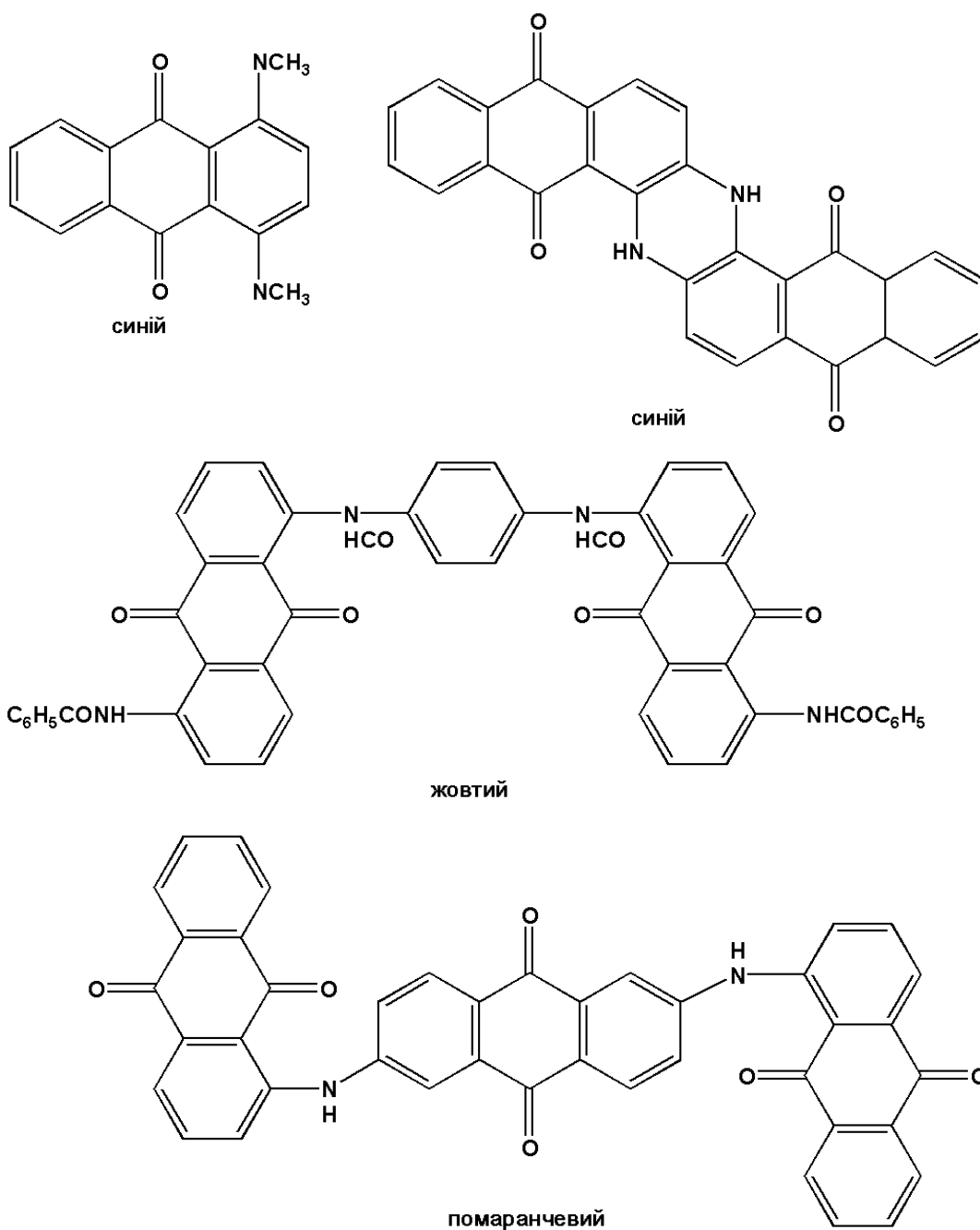
Антрахінон має блідо-жовте забарвлення; введення в бензольне кільце електронодонорних заступників призводить до утворення полярних структур, що мають більш глибоке забарвлення. Антрахінон отримують окисненням антрацену або конденсацією бензену з фталевим ангідридом по реакції Фріделя - Крафтса:



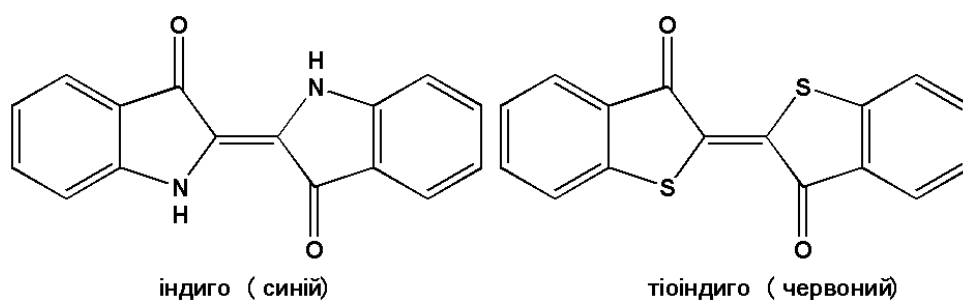
Синтез антрахінонових барвників з заступниками в бензольному кільці здійснюють по реакції Фріделя - Крафтса; так як реакції заміщення в антрахінонових системах проходять складно, то таким шляхом можна отримувати тільки сульфо- і гідроксипохідні, наприклад:

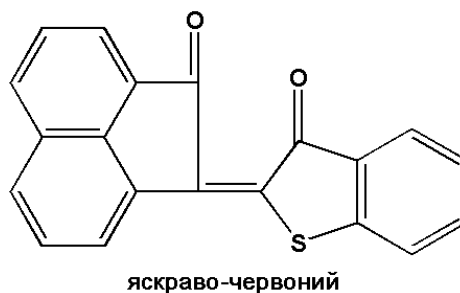
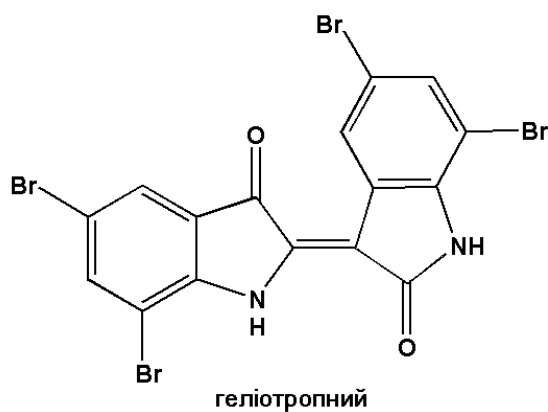
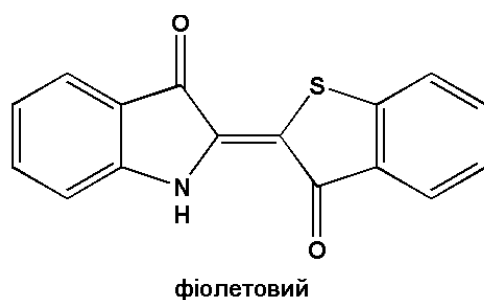


Забарвлення, які утворюються антрахіноновими барвниками, залежать від їх будови, наприклад:

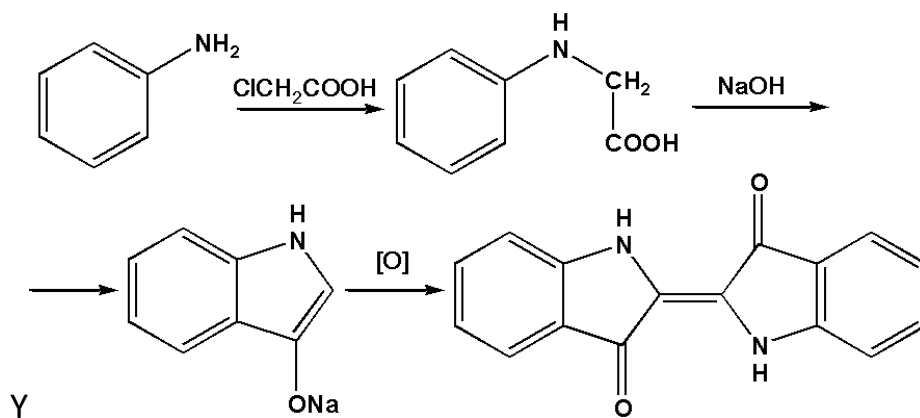


Індигоїдні і тїоіндигоїдні барвники. Відомим з давніх часів представником індигоїдних барвників є індиго. Тїоіндигоїдні барвники, на відміну від індигоїдних, містять атом сірки замість атома азоту. Відомі також так звані несиметричні індигоїдні барвники, що містять як атом азоту, так і атом сірки. Деякі з таких барвників наведені нижче:

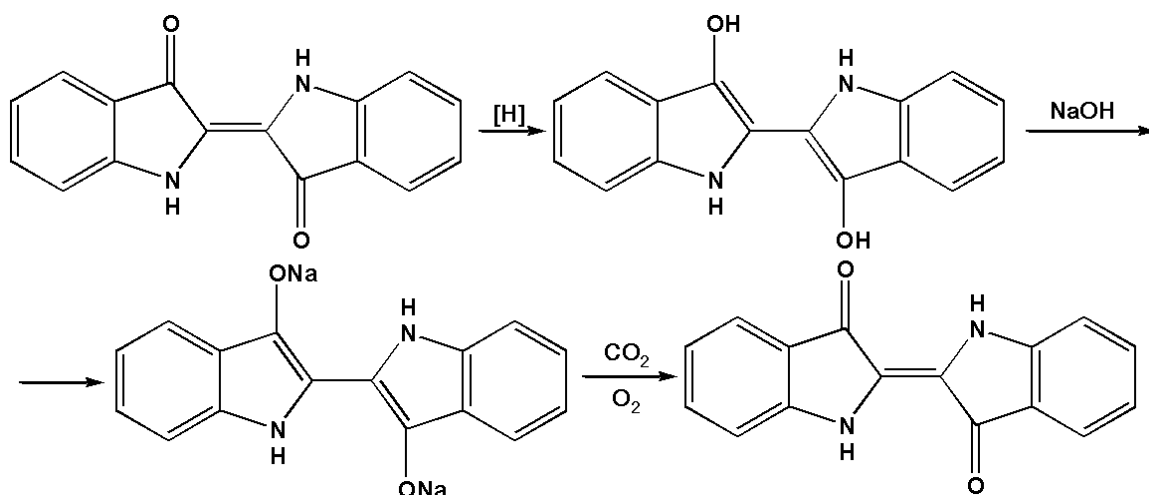




Індиго отримують з аніліну і монохлороцтової кислоти з подальшим лужним плавленням феноламінооцтової кислоти і окисненням натрієвої солі індоксіла яка при цьому утворюється:



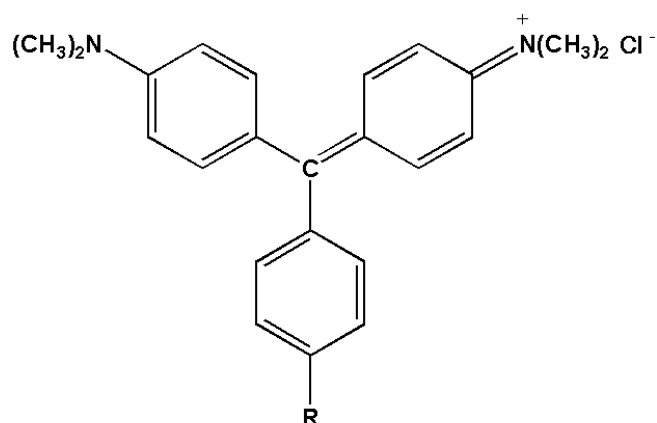
Під дією відновників в лужному середовищі індиго переходить в лейкоіндиго, яке розчиняється в лугах з утворенням натрієвої солі, що має спорідненість до волокна. На тканині під дією діоксиду вуглецю і кисню повітря ця сіль знову перетворюється в індиго:



Похідні тіоіндиго мають червоне забарвлення. Заміна бензольних кілець залишками нафталіну або антрацену дозволяє отримувати коричневі, зелені і сірі тони.

В останні роки здійснено біотехнологічний спосіб одержання індиго з α -фенілаланіну під дією ферменту ксіленоксидози.

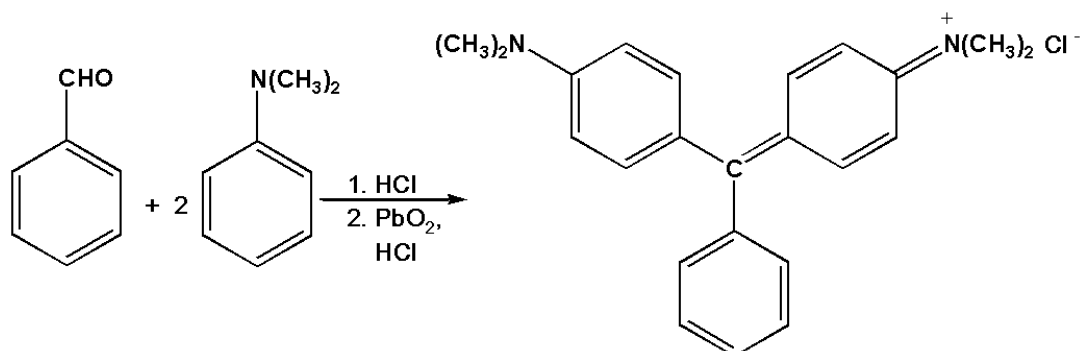
Триарилметанові барвники. Вони є похідними тріфенілетану; мають низьку світлостійкість і знаходять обмежене застосування. Представниками таких барвників є малахітовий зелений і кристалічний фіолетовий.



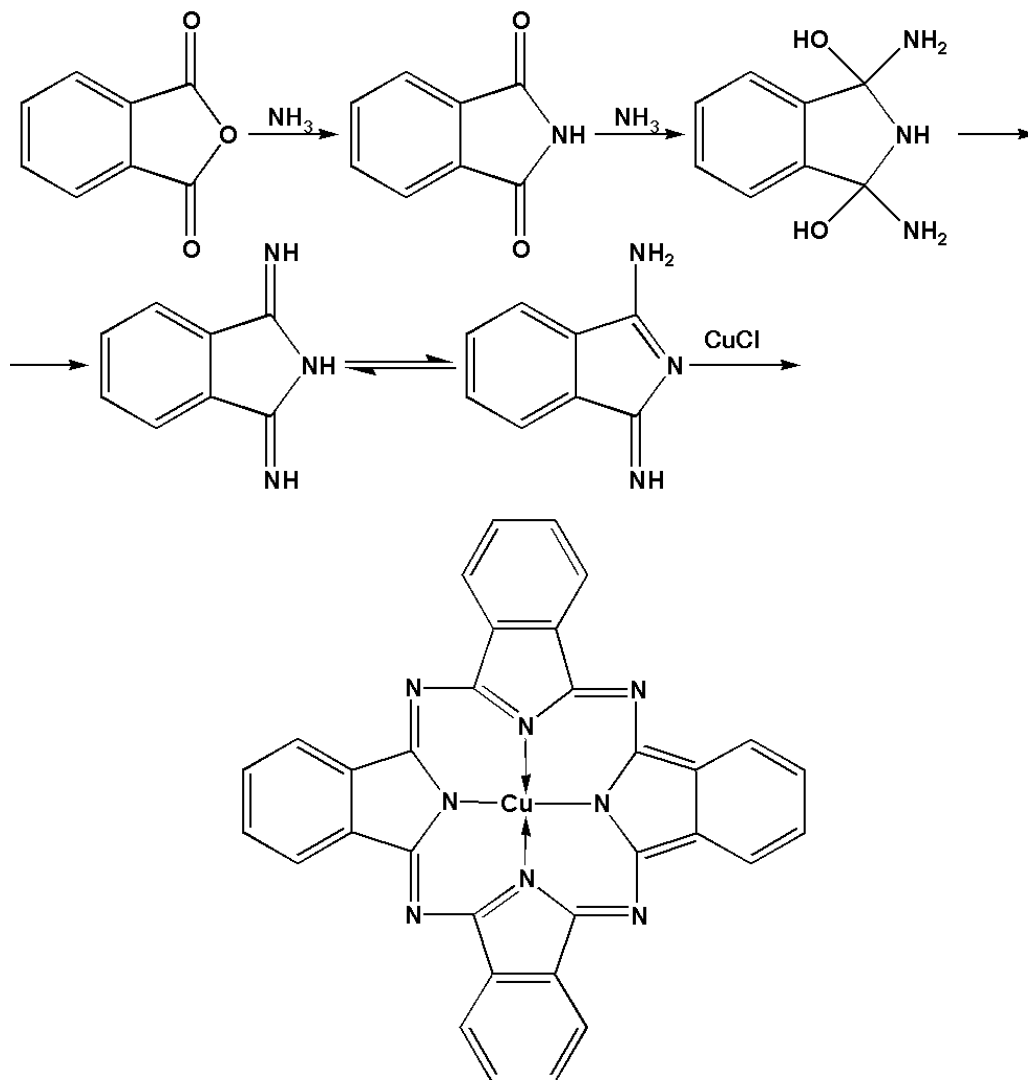
малахітовий зелений: $R = H$

кристалічний фіолетовий: $R = N(CH_3)_2$

Малахітовий зелений отримують конденсацією бензальдегіду з диметіланіліном:



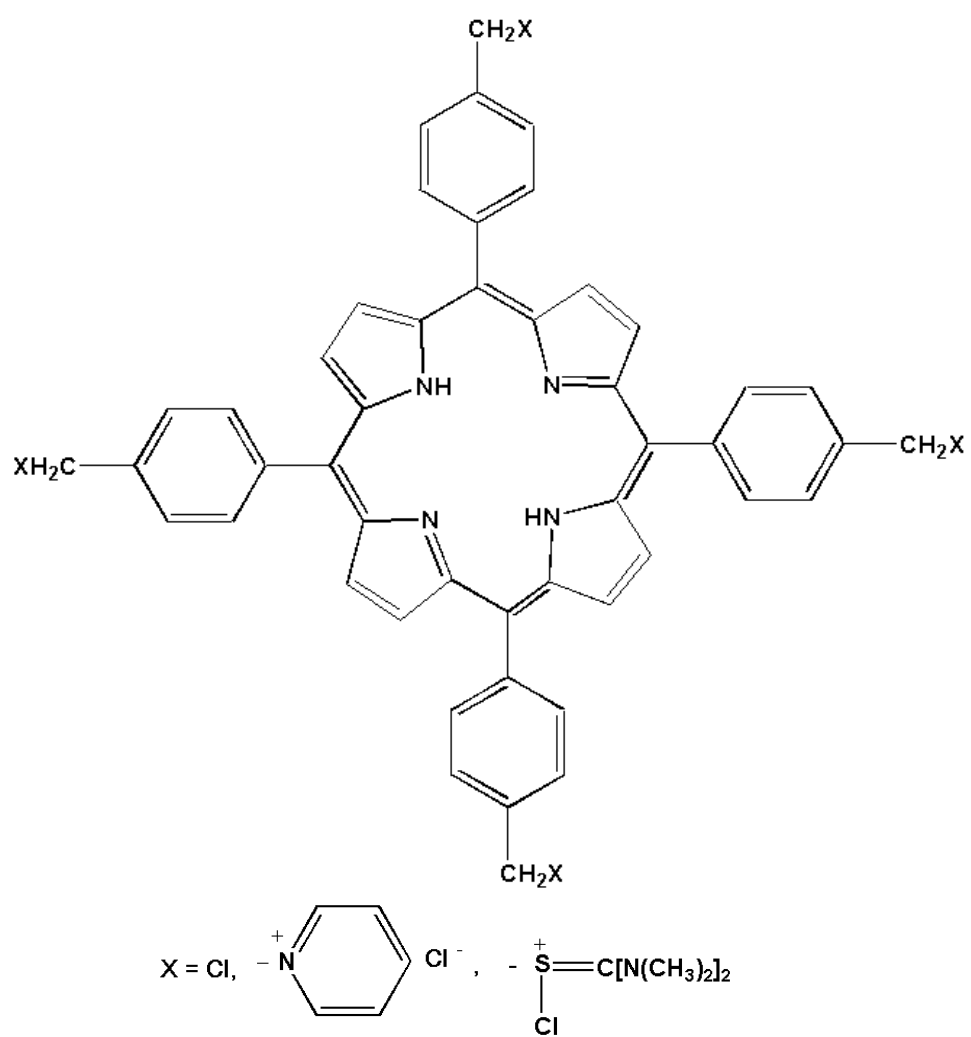
Фталоціанінові барвники. Вони є макрогетероциклічними сполуками; в основі їх структури лежить тетразапорфінове кільце. Отримують їх нагріванням ароматичних о-дікарбонових кислот або їх ангідридів з аміаком або речовинами, що розкладаються з виділенням аміаку (наприклад, з сечовиною):



пігмент яскраво-голубий фталоціановий К

Фталоціанінові барвники дають гарні забарвлення і мають гарну світлостійкість.

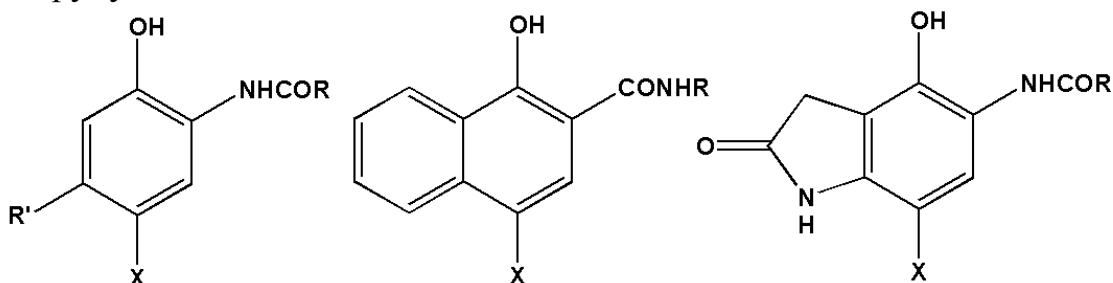
Отримано барвники і на основі порфіринових з'єднань. Барвники мають коричневий колір і можуть бути використані для фарбування синтетичних і целюлозних волокон.



6. Матеріали для фотографічних процесів

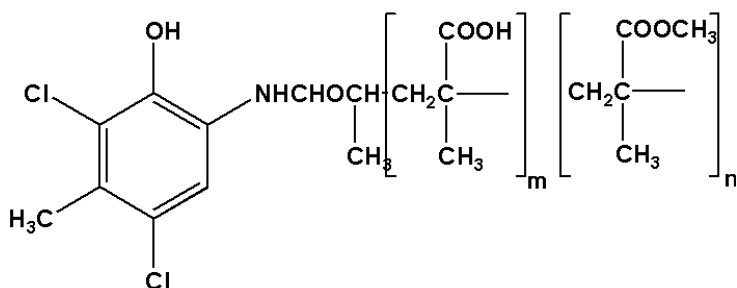
При отриманні зображення у фотографічному процесі використовують хімічні реакції за участю ряду сполук, багато з яких отримують методами тонкого органічного синтезу. До таких сполук відносяться кольорові компоненти, хімічні та спектральні сенсibilізатори, антиуалюючі речовини, дубителі, поверхнево-активні речовини, фільтрові і протиореольні барвники, пластифікатори, виявляючі речовини, регулятори прояви, фотохромні системи і ін.

Є три типи кольорових компонент, що визначають колір: блакитні, пурпурні і жовті. Блакитні компоненти включають похідні бензену, нафталіну і деяких гетероциклів, що містять в якості заступника аціламіногрупу:

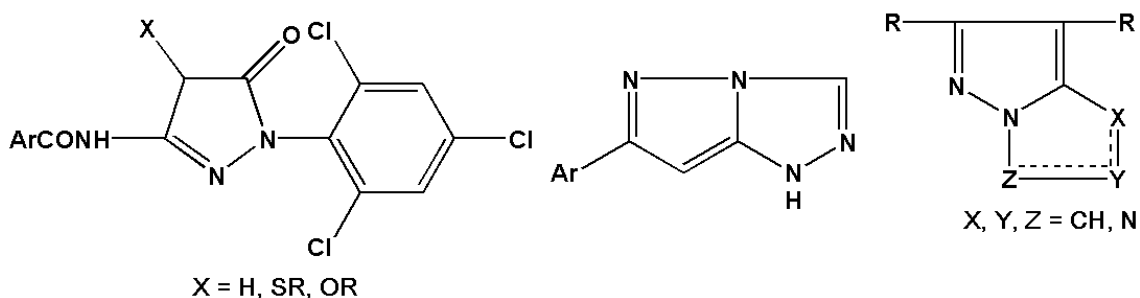


R, R' = Alk, Ar, NHCOR'' ; X = H, ВГ (група, яка відщеплюється при прояві)

Особливу групу блакитних компонент складають полімерні латексні компоненти фенольного і нафтольного типів.

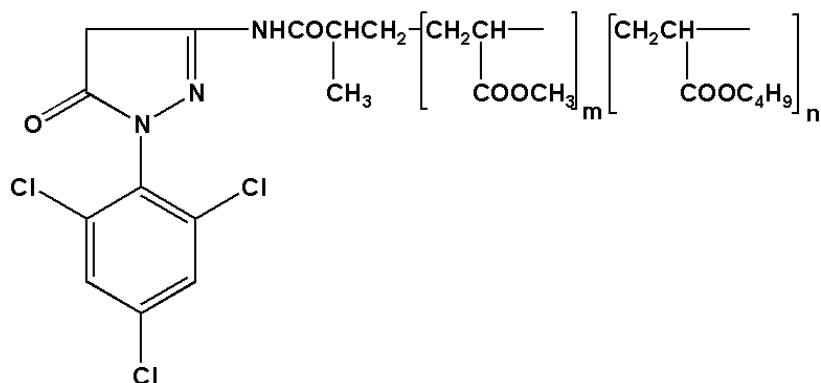


Пурпурові кольорові компоненти зазвичай представлені 3-аріламіно- або 3-аціламінопіразолонами-5, а також похідними конденсованих гетероциклів, наприклад:

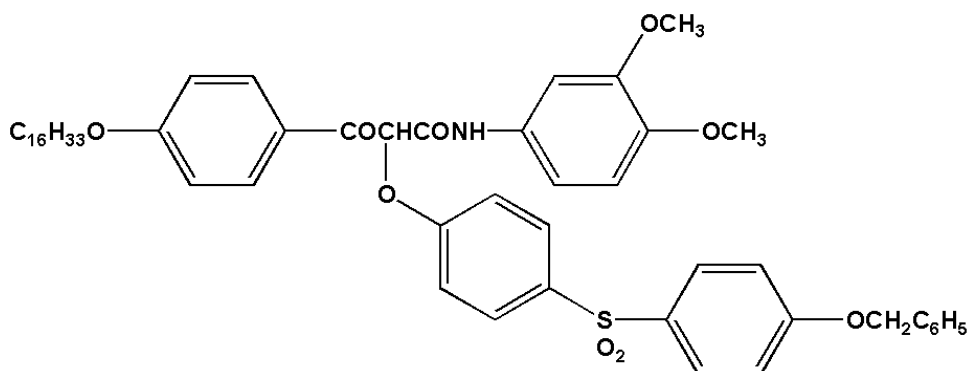


У якості відщеплюючої групи в положенні 4 піразолону-5 можуть бути алкілтіогрупи, гетероциклічні залишки, ацілокси-, арил(алкіл)окси- і тіоціанатогрупи, угруповання, що застосовуються для всіх компонент, - гетерілсульфамоілфеноксі- і 4-гідрокси-3, 3-дихлор- фенілсульфоніл-феноксігрупи.

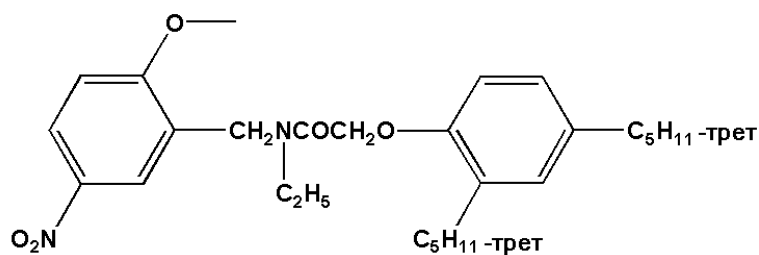
Сополімеризацією відповідних похідних піразолону-5 отримують полімерні пурпурні компоненти:



Жовті кольорові компоненти є похідними півалоїл- або ароїлацетанілідів, наприклад:



В жовтих компонентах, групи які відщеплюються, можуть бути атоми галогену, залишки арил- і алкілзаміщених піразолів або залишки типу:

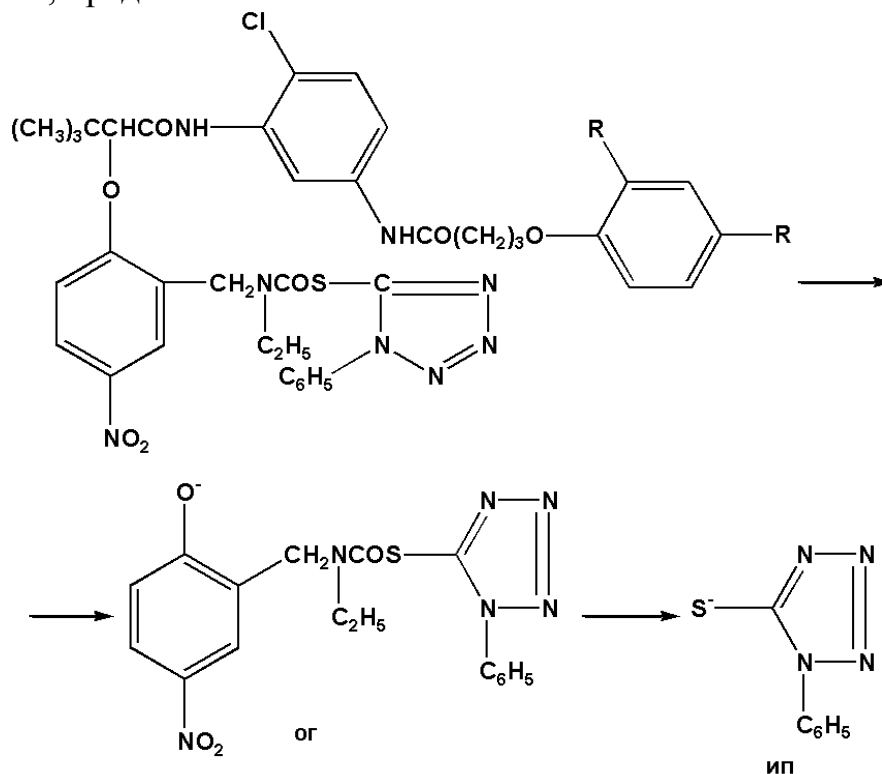


Вони забезпечують високу активність компонент і низький рівень вуалі. Для підвищення стабільності жовтих барвників застосовують моноефіри 2,5-діалкілгідрокінону і різні заміщені алкілфеноли.

Для поліпшення різкості і кольору зображення в кольорових негативних фотографічних матеріалах застосовують так звані DIR-

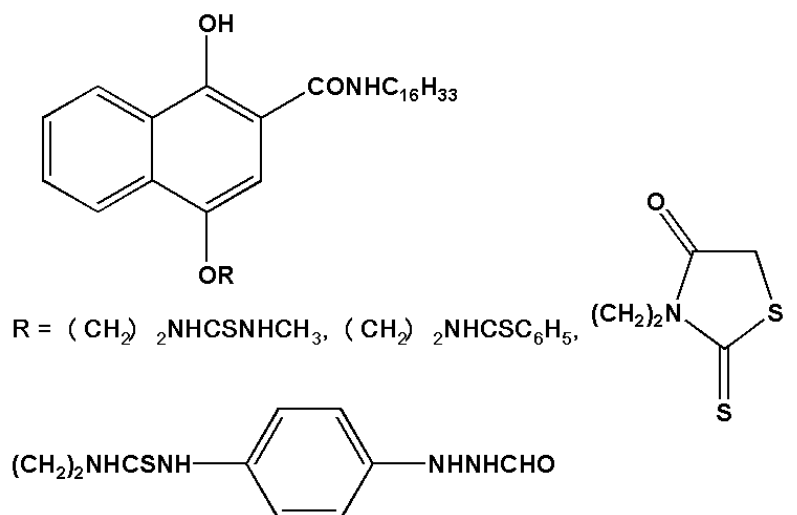
компоненти, тобто компоненти, які відщеплюють в процесі кольорового прояву інгібітор цього процесу (ІІ). Інгібітор починає діяти в світлочутливому шарі при прояві зображення одночасно з утворенням барвника.

Послідовність перетворень, що приводить до виділення інгібітору з DIR-компонента, представлена нижче:



Підвищення світлочутливості і коефіцієнту контрастності кольорових негативних плівок досягається також застосуванням так званих DAR-компонентів. Особливість дії цих сполук полягає в відщепленні при кольоровому прояві таких груп, які можуть прискорювати прояв в результаті збільшення числа утворюваних центрів прояву або вуалі. У якості груп, які відщеплюються, в даних компонентах використовують залишки тіосечовини, тіоамідів, тіокарбаматів, тіоціанатів, тіогідантоїнів, гідразинів, гідразонів, поліамінів, енамінів, четвертинних солей і альдегідів.

Типова структура DAR-компонента приведена нижче:



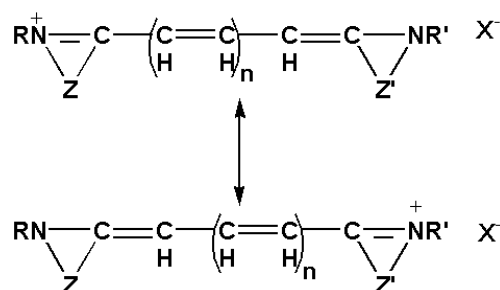
Спільне застосування DIR- і DAR-компонентів дозволяє отримати хорошу різкість зображення і підвищити світлочутливість матеріалу.

Поряд з DIR-компонентами застосовуються DIR-з'єднання, що не утворюють барвників в процесі прояву. Найбільш часто серед них зустрічаються похідні 2- (1-фенілтетразоліл-5-тіо) інданону.

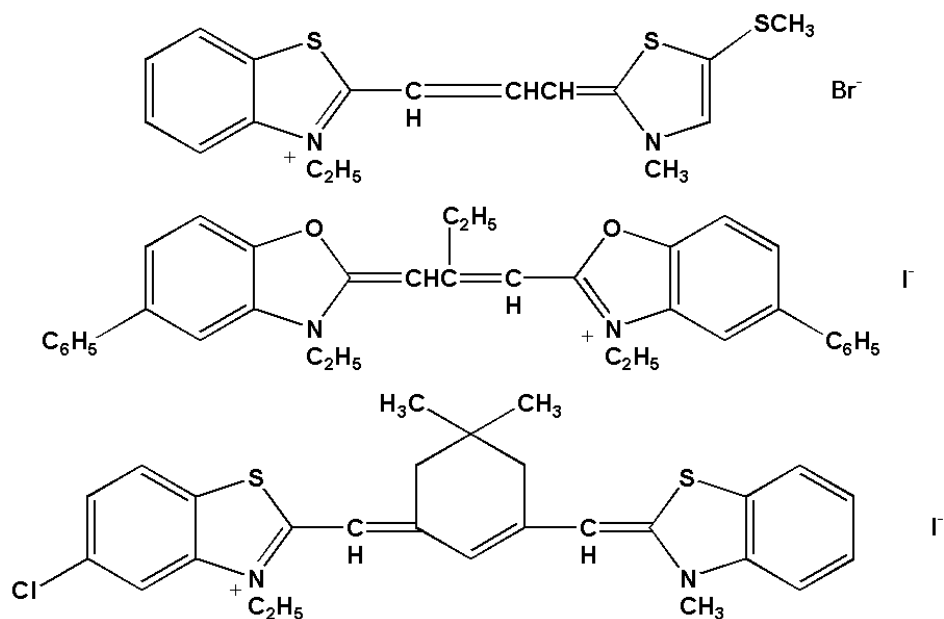
Для розширення чутливості плівки на всю видиму і близьку інфрачервону області спектру використовують сенсibilізувальні барвники. Необхідність цього пов'язана з тим, що основний світлочутливий матеріал плівки - галогенід срібла - реагує тільки на синє і фіолетове світло. Такі барвники називають також оптичними сенсibilізаторами. Сенсibilізуючими властивостями володіють поліметіленові барвники двох типів - ціанінові і мероціанінові.

Для них характерна наявність поліметіленового ланцюга між двома гетероциклічними залишками, внаслідок чого вони мають надзвичайно рухому електронну систему і існують у вигляді двох резонансних структур.

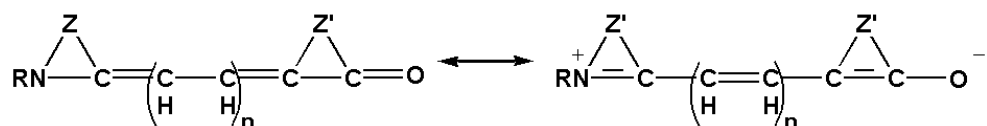
Ціанінові барвники можуть бути представлені такими загальними формулами:



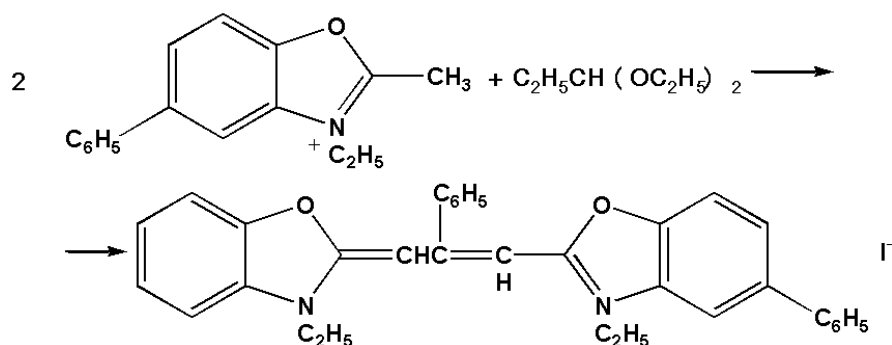
Гетероциклічні залишки містять атоми азоту, але можуть містити додатково і інші гетероатоми (S, O). Приклади ціанінових барвників наведені нижче:



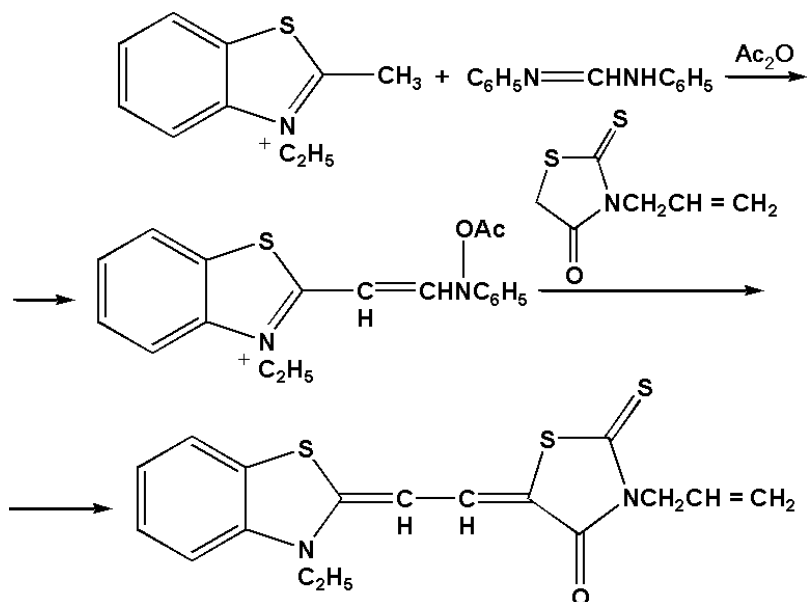
Мероціанінові барвники, які є вінілогами амідів, також мають дві резонансні форми.



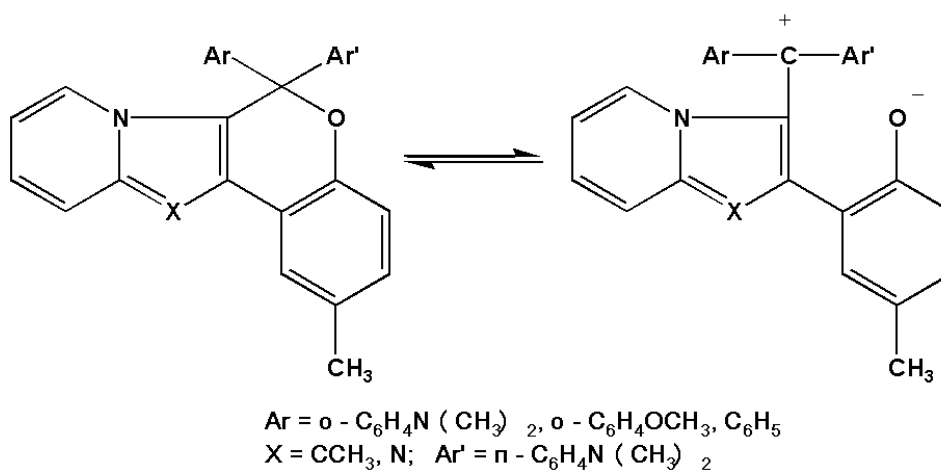
Ціанінові барвники отримують конденсацією альдегідів або їх ацеталей з гетероциклічними з'єднаннями, які мають активну метильну групу, наприклад:



Синтез одного з мероціанінових барвників здійснюють з солі бензотіазолію:



Фотохромні системи дають чітке кольорове зображення безпосередньо при експонуванні. Фотохромними властивостями зазвичай володіють структури з напруженими циклами, які під дією світла або при зміні рН легко розмикаються з утворенням забарвленого з'єднання. Одна з таких структур наведена нижче:



Хромогенні структури придатні для отримання мікрозображень, оскільки кожен квант світла викликає зміни тільки в одній молекулі світлочутливого матеріалу.

7. Природні волокнисті матеріали

Природні і синтетичні полімери, які здатні давати витягнуті нитки (довжина не менше 100 нм, молекулярна маса не нижче 10 000), відносять до волокон. Вивченню волокон присвячений спеціальний розділ хімії високомолекулярних сполук. Проте в хімії волокнистих речовин існують проблеми, вирішення яких пов'язане з використанням методів тонкого органічного синтезу та біотехнології. Джерела природних волокон поступово зменшуються, а одержувані в великих кількостях синтетичні волокна не можуть замінити натуральні волокна. Синтетичні волокна електризуються, а вплив такої електризації на біологічні системи організму (процес дихання, серцева діяльність, функціонування біологічних мембран і т. і.) не вивчено. Можливо, що виникне необхідність виробляти аналоги природних волокон шляхом синтезу або біосинтезу. У зв'язку з цим потрібен розвиток фундаментальних досліджень по встановленню структури природних волокон і створення методів їх синтезу.

Три найважливіших представника природних волокнистих матеріалів є білками (шерсть, натуральний шовк, шкіра) і один полісахаридом (бавовна). Незважаючи на величезні успіхи молекулярної біології і біоорганічної хімії по встановленню структур нуклеїнових кислот і білків, будова цих біополімерів поки не встановлено. Є лише розрізнені відомості про деякі деталі структури окремих представників.

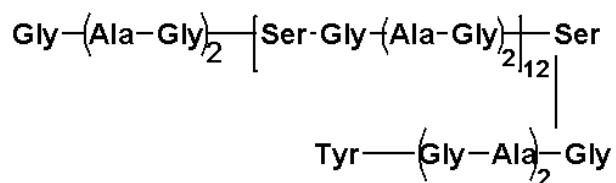
Білок вовни кератин містить три компоненти: α -, β - і γ -кератози, які відрізняються за структурою. α -Кератоza - фібрилярний орієнтований білок, β -кератоza - епітеліальний білок, γ -кератоza - нефібрилярний білок.

Унікальна механічна міцність вовни обумовлена наявністю ряду внутрішньо- і міжмолекулярних взаємодій (водневих зв'язків, дисульфідних містків, іонних зв'язків).

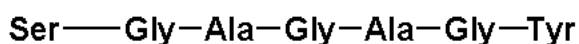
У вовні відзначається високий вміст цистеїну і глутамінової кислоти. Перетворення цистин \rightarrow цистеїн лежать в основі надання вовняним виробам незмиальності.

Натуральний шовк виходить з кокону пряді личинок тутового шовкопряда (*Bombyx mori*). Шовкове волокно являє собою подвійну нитку з високоорієнтованого фібрилярного білку фіброїну, скріплену речовиною нефібрилярної структури - серицином. Обидва білки мають різний амінокислотний склад. Для натурального характерний високий вміст гліцину, аланіну, серину; для серицину - наявність великої кількості серину, гліцину, аспарагінової кислоти.

З фіброїну шовку виділений кристалічний поліпептид (див. нижче), порошкова рентгенограма якого аналогічна рентгенограмі вихідного білка.



За даними спектрів ЯМР ^{13}C він має спіралізовану структуру. З С-кінцевої послідовності виділений пептид:



По довжині волокна зустрічаються високовпорядковані, низьковпорядковані і невпорядковані сегменти.

Натуральний шовк має високу міцність при розриві як в сухому, так і у вологому стані, високою еластичністю, підвищеною гігроскопічністю.

Шкіра містить складний білок колаген, який характеризується високим вмістом проліну і гідроксипроліну. Різні колагени відрізняються один від одного за складом. Виділений з колагену фрагмент Gly-Pro-X-Gly-Pro-X при кислотному і ферментативному гідролізі розчіплюється по зв'язку X - Gly, що дозволило зробити висновок про те, що амінокислотні залишки з'єднані між собою за типом блок-сополімеру з чергуванням полярних і неполярних сегментів. Рентгеноструктурний аналіз показав, що кожна окрема поліпептидна ділянка спіралізована. Молекула колагену складається з трьох таких спіралей, сплетених в надспіраль і пов'язаних між собою поперечними водневими зв'язками. Полярні сегменти колагенового ланцюга містять залишки аспарагінової і глутамінової кислот, лізину і аргініну. У колагені присутні також неспіральні ділянки, так звані тілопептиди, що знаходяться на кінцях основних α -спіралей і в точках їх розгалуження.

Бавовна - важливий волокноутворюючий рослинний матеріал. В основі його хімічної структури лежить целюлоза - частково кристалічний полімер. Згідно з даними рентгеноструктурного аналізу, елементарна комірка складається з чотирьох целлобіозних ланок і сусідні полімерні ланцюги спрямовані антипаралельно. Наявність в целюлозі великого числа реакційноздатних гідроксильних груп робить її зручною для різних модифікацій, що широко використовується в практиці, наприклад для отримання віскозного волокна.

Дослідження природних волокон поки знаходяться на рівні вивчення структури, але в подальшому вони повинні розвернутися і в плані тонкого органічного синтезу.

8. Детергенты

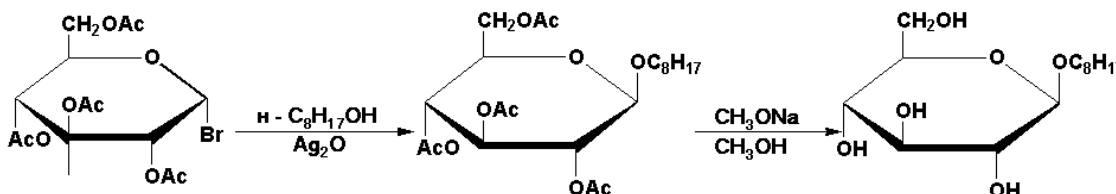
Хімічні речовини, що володіють поверхнево-активними властивостями, називають детергентами, або сурфактантами. Вони добре відомі також як миючі речовини. В даний час промисловість випускає великий асортимент твердих і рідких миючих засобів. Однак детергенти використовують і для виділення складних білків з біологічних мембран; вони беруть участь в роботі спеціалізованих тканин організму (сурфактант легенів). У розвитку цих напрямків роль тонкого органічного синтезу може виявитися неоціненною. Той прогрес, який стався у виділенні і встановленні структури найважливіших мембранних білків (бактеріородопсин, зоровий родопсин і ін.), був би неможливий, якби не були створені такі детергенти.

Класичними ПАР є солі карбонових кислот, одержувані омиленням жирів. Різні ПАР синтезовані на основі алкілбензенів, етиленгліколю та інших речовин.

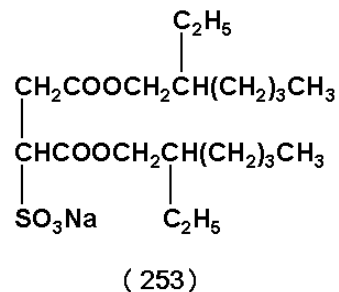
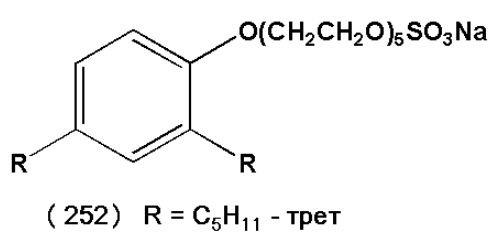
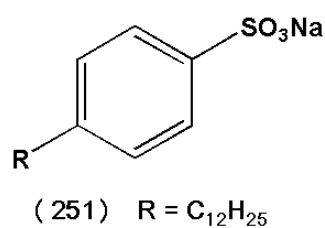
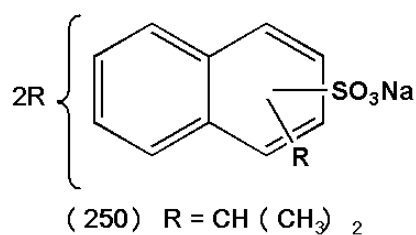
В даний час виробляють такі групи ПАР:

Аніонні	$CH_3(CH_2)_nOSO_3^- Na^+$
Катіонні	$[CH_3(CH_2)_n]_2N^+(CH_3)_2Cl^-$
Цвітеріонні (сульфобетаїни)	$C_nH_{2n+1}N^+(CH_3)_2(CH_2)_3-SO_3^-$
Неіонні	$CH_3(CH_2)_nOCH_2CH_2OH$

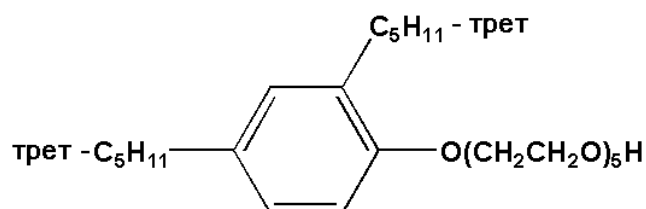
Аніонні і катіонні ПАР можуть порушувати структуру білків; більш м'яко діють цвітеріонні і неіонні детергенти. Широке застосування знайшов неіонний детергент - н-октил-β-D-глюкозид; його використовували, наприклад, для виділення білків вірусу грипу. Цей детергент отримують взаємодією α-ацетобромглюкози з н-октанолом в присутності оксиду срібла і подальшим видаленням ацетильних груп дією метоксиду натрію в метанолі:



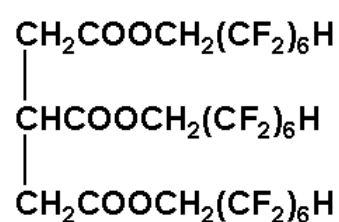
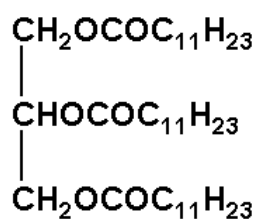
У фотографічних процесах використовують поверхнево-активні речовини, які відносяться до усіх вищевказаних груп. Найбільш важливі з них - натрієва сіль триізопропілнафталінсульфоїкислоти (250) і натрієва сіль я-додecilбензенсульфоїкислоти (251). Застосовують також натрієву сіль 2,4-ді-трет-пентілфенілоксипентаетіленгліколь-сульфоїкислоти (252) і натрієву сіль біс-(2-етилгексилового) ефіру:



З неіоногенних ПАР знаходять застосування сапоніни і 2,4-ді-трет-пентілфеніловий ефір пентаетіленгліколю:



У захисному шарі негативу використовують суміш гліцериду лауринової кислоти і фторорганічні з'єднання:



Література

1. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 2. Біологічна хімія / Ю.І. Губський, І.В. Ніженковська, М.М. Корда та ін.; за ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської. — К.: ВСВ «Медицина», 2016. — 544 с.
2. Біологічна і біоорганічна хімія: базовий підручник: у 2 кн. / кол. авт. ; за ред. чл.-кор. НАМН України, проф. Б.С. Зіменковського, проф. І.В. Ніженковської. — Кн. 1: Біоорганічна хімія / [Б.С. Зіменковський, В.А. Музиченко, І.В. Ніженковська, Г.О. Сирова]; за ред. Б.С. Зіменковського, І.В. Ніженковської. — К.: ВСВ «Медицина», 2014. — 272 с.
3. Боднарюк Ф.М. Органічна хімія. Навчальний посібник. — Рівне: УДУВГП, 2002, —138 с.
4. Ластухін Ю.О., Воронов С.А. Органічна хімія. Підручник для вищих навчальних закладів. - 3-є вид. - Львів: Центр Європи, 2009. — 868 с.
5. Ластухін Ю.О. Хімія природних органічних сполук. Навч. посібник. Львів: Національний університет "Львівська політехніка", "Інтелект-Захід", 2005. — 560 с.
6. Бородкин В.Ф. Химия красителей. М.: Химия, 1981. — 248 с.
7. Степанов Б.И. Введение в химию и технологию органических красителей. Учеб. для вузов. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Химия, 1984. — 592 с.
8. Андросов В.Ф., Петрова И.Н. Синтетические красители в легкой промышленности. Учебник. — М.: Легпромиздат, 1989. — 368 с.
9. Евстигнеева Р.П. Тонкий органический синтез. Учеб. пособие для хим., хим.-технол. и биотехнол. спец. вузов. — М.: Химия, 1991. — 184 с.
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: ООО «Издательство Новая волна», 2005. — 1200 с.
11. Остин Джейн, Девис М., Патридж Д. Витамин С: Химия и биохимия. Пер. с англ. М.: Мир, 1999. — 176 с.

Навчальне видання

ЖИРНОВА Світлана Вікторівна
ОВСЯННІКОВА Тетяна Олександрівна
СІНКЕВИЧ Ірина Валеріївна
ШКОЛЬНІКОВА Тетяна Василівна
ТУЛЬСЬКА Альона Геннадіївна

ОСНОВИ ТОНКОГО ОРГАНІЧНОГО СИНТЕЗУ

Навчальний посібник

для спеціальності
161 «Хімічні технології та інженерія»

Роботу до видання рекомендував Я.М.Пятак

План 2019 р., поз. 76

Підписано до друку 26.09.2019 р.
Формат 60 × 84 ¹/₁₆. Папір офісний.
Ум. друк. арк. 10,6. Тираж 300 прим.
Зам. №01-02 . Ціна договірна.

Видавництво та друк
ФОП Іванченко І.С.
пр. Тракторобудівників 89а/62, м.Харків, 61135
тел.: +38(050/093)40-243-50
Свідотство про внесення суб'єкта видавничої справи до державного реєстру
видавців, виготівників та розповсюджувачів видавничої продукції
ДК № 4388 від 15.08.2012 р.
www.monograf.com.ua